DIE

NEUTROPHILEN WEISSEN BLUTKÖRPERCHEN

BEI

INFEKTIONS-KRANKHEITEN.

HABILITATIONSSCHRIFT

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

VORGELEGT VON

DR. JOSEPH ARNETH,

I. ASSISTENTEN DER MEDIZINISCHEN KLINIK AM KGL. JULIUSSPITAL
ZU WÜRZBURG.

WÜRZBURG.

DRUCK DER KGL. UNIVERSITÄTSDRUCKEREI VON H. STÜRTZ.

1903.

DIE

NEUTROPHILEN WEISSEN BLUTKÖRPERCHEN

BEI

INFEKTIONS-KRANKHEITEN.

HABILITATIONSSCHRIFT

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

VORGELEGT VON

DR. JOSEPH ARNETH,

I. ASSISTENTEN DER MEDIZINISCHEN KLINIK AM KGL. JULIUSSPITAL
ZU WÜRZBURG.

WÜRZBURG.

DRUCK DER KGL. UNIVERSITÄTSDRUCKEREI VON H. STÜRTZ.

1903.

Das in Rede stehende Thema wurde von dem Verfasser in einer grösseren Arbeit ausführlichst behandelt; dieselbe wird in den nächsten Wochen im Buchhandel (Verlag von Gustav Fischer, Jena) erscheinen.

Die Blutuntersuchungen wurden an insgesamt 76 Kranken ausgeführt; die Bearbeitung umfasst über 200 Druckseiten und enthält 11 grössere und 233 kleinere Blutbildtabellen.

Der Einreichung der ungekürzten Arbeit als Habilitationsschrift standen äussere Gründe im Wege.

Mit Genehmigung der hohen Fakultät der königl. Universität Würzburg erlaubt sich der Verfasser mit Gegenwärtigem nur den die wichtigsten Ergebnisse zusammenfassenden Schlussteil zum Abdrucke zu bringen.

Vorwort und Inhaltsangabe wurden behufs besseren Überblickes vorangestellt.

Vorwort.

Die vorliegende Arbeit entspricht einem Teile der von mir in den letzten vier Jahren selbständig ausgeführten hämatologischen Untersuchungen.

Sie macht uns vor allem mit einer Untersuchungsmethode bekannt, die, zunächst nur auf die neutrophilen Leukocyten bei den Infektionskrankheiten angewandt, diesbezüglich unerwartete und überraschende Resultate zu liefern im stande war.

Unsere Ausführungen und Schlussfolgerungen sollen dies beweisen.

Unsere Ergebnisse dürften um so mehr zu berücksichtigen sein, als es sich bei den hier in Frage stehenden Untersuchungen um ein Kapitel der Blutlehre handelt, bezüglich dessen alle kompetenten Beobachter einmütig eingestehen, dass bis jetzt trotz aller darauf gerichteten mühevollen Untersuchungen ein tieferer Einblick so gut wie völlig ermangelt.

Es ergaben sich aus unseren Befunden aber auch Beziehungen zur Immunitätslehre, der Lehre, die ja heutzutage die wissenschaftliche Welt in allererster Linie bewegt.

Dieselben und ihr weiterer Ausbau auf dem beschrittenen Wege dürften eine nicht minder ernste Beachtung verdienen.

Hoffentlich ist es dem Verfasser möglich, in Bälde gerade an diesem Ausbau sich mit einer weiteren Arbeit beteiligen zu können.

Die vorliegenden Untersuchungen erforderten ein ungewöhnliches Mass peinlichster und zeitraubender Arbeit; möge ihnen schon aus diesem Grunde eine freundliche Aufnahme beschieden sein.

Dr. J. Arneth.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549820_0001

Inhalt.

A. Einleitung und Methodik.
B. Ausführung.
I. Pneumonia crouposa.
II. Typhus abdominalis.
III. Anginen.
IV. Diphtherie.
V. Rheumatismus articulorum.
VI. Skorbut.
VII. Varizellen.
VIII. Masern.
IX. Parotitis epidemica.
X. Erysipelas.
XI. a) Peritonsillitis phlegmonosa, Meningitis suppurativa, Septikämie, Osteomyelitis chronica, Dekubitus, Caries tuberculosa, Empyema chronicum.
b) Perityphlitis.
XII. Tuberkulose (Miliartuberkulose, subakute und chronische Form).
XIII. Tetanus.
C. Schlussübersicht und Schlussfolgerungen.

C. Schlussübersicht.

Wir sind nun am Ende unserer Untersuchungen über die morphologischen Veränderungen, die die neutrophilen Leukocyten bei Infektionsprozessen erleiden, angelangt.

Der Schlussteil dieser Arbeit wird sich mit der Zusammenfassung der Resultate unserer Untersuchungen befassen müssen.

Bei der grossen Reihe von Einzelergebnissen haben dieselben eine etwas grössere Ausdehnung gewonnen, zum Teil auch deswegen, weil wir hier noch eine Anzahl von Schlüssen und Aufstellungen kennen lernen müssen, die im Text nicht eingestreut werden konnten.

Es dürfte zweckmässig sein, den speziellen für die einzelnen Infektionskrankheiten geltenden Zusammenfassungen die Fixierung einer Reihe von mehr generellen Gesichtspunkten vorauszuschicken.

1. Die Zahl der weissen Blutkörperchen beim gesunden Erwachsenen bewegt sich bei der Untersuchung im nüchternen Zustande oder um die Zeit der Mittagsmahlzeit unter gewöhnlichen Verhältnissen nicht innerhalb der grossen Breite von 5000—10000 pro cmm, wie man heutzutage fast allgemein anzunehmen geneigt ist. Die Schwankungen unter normalen Verhältnissen bewegen sich vielmehr meist nur zwischen 5000 und 6000. Jedenfalls halten sich abweichende Zahlen ganz nahe an diesen Grenzen, sowohl nach oben als nach unten. Für diese Behauptung stehen uns grosse Reihen von Untersuchungen, die wir unter den angegebenen Bedingungen am normalen Menschen im Laufe der letzten Jahre gemacht haben, zur Verfügung. Wir setzen uns damit in Widerspruch mit den Angaben folgender Autoren:

	Angaben pro 1 cmm	Mittel
Welker[1])	14171—14925	
Moleschott[1])	12605—14000	
Thoma und Lyon[1])	5464— 8388	
Halla[1])	4960—10106	7533
Tumas[1])	4800— 9600	6200
Patrigeon[1])	2000—10000	6000
Reinecke[1])	7143— 7351	
v. Jaksch[1])	7107 (Morgenzählung.)	
	7482 (Mittagzählung.)	
	7464 (Abendzählung.)	
von Limbeck (l. c.) mit Schwankungen um 1000 nach oben und unten	8000— 9000	

	Angaben pro 1 cmm	Mittel
Reinert (l. c.)	5125 morgens bis 8261 mittags	
Rieder (l. c.)		7680
Strauss (l. c.) (Mittel aus 9 Fällen)		7655
Grawitz (l. c.)	5000—10000	
Türk (l. c.)	6000— 9000	
	5000— 6000 = niedrige und 9000—10000 = hohe Normalwerte	
Bruhn-Fahraeus[2])		6500

Völlige Übereinstimmung finden unsere Angaben nur mit denen Hayems, der als die normale Leukocytenzahl 6000 bezeichnet und Werte von 8000 bereits als Leukocytosen anspricht. Wir schliessen uns dem vollständig an.

Malassez[1]) fand als Mittel 5633.

Grancher[1]) gibt Zahlen von 3000—6000 an.

Bouchut und Dubrisay[1]) fanden 6116 im Mittel.

Nach Senator[1]) bewegt sich die Normalzahl, wenn man die Angaben von Malassez, Grancher, Hayem, Bouchut, Dubrisay, Thoma zusammennimmt, zwischen 3000 und 6000 (pro cmm).

Die Angaben der französischen Autoren stimmen also mit den unsrigen mehr überein als die deutschen.

2. Mit der einfachen Zählung der Leukocyten bei Infektionskrankheiten und selbst mit der exaktesten Festsetzung des Mischungsverhältnisses der einzelnen Leukocytenarten ist noch so gut wie nichts getan für die Auffassung der im Blute und im Körper sich abspielenden Vorgänge. Als ein Beweis dafür muss schon allein der Stillstand, der auf diesem Gebiete, trotzdem es mit Zählresultaten geradezu überflutet wurde, seit Jahren eingetreten ist und noch immerfort bis auf den heutigen Tag anhält, und nicht überwindbar erscheint, gelten. Selbst die

---

1) Zitiert nach Rieder S. 17 und 18.

2) Bruhn-Fahraeus. Klinische Studien über die Zahl der weissen Zellen im menschlichen Blute. Nord. med. Archiv 1897, Nr. 15 und 20, ref. im Z. Bl. f. inn. Med. 1898, Nr. 33.

berufensten Kenner auf diesem Gebiete stehen, wie wir sahen, nicht an, zu erklären, dass wir uns hier einem Rätsel gegenüber befinden, das uns den Einblick in den Zusammenhang zwischen Ursache und Wirkung noch verwehrt.

Die fundamentale Wichtigkeit eines solchen Einblickes, falls derselbe möglich werden sollte, wird von allen Seiten anerkannt; es gilt dies in ganz besonderem Masse für die Blutbefunde bei den uns beschäftigenden Infektionserkrankungen, weil gerade diese die Grundpfeiler für die moderne Blut- und Serumforschung abgeben.

Als Schuld an unserem Unvermögen, das undurchdringliche Dunkel zu erhellen, sind fast ganz allein die ungemein variierenden und oft in grassestem Widerspruch stehenden Blutbefunde zu bezeichnen, die ganz speziell bei den Infektionskrankheiten zu verzeichnen gewesen sind.

3. Eine grosse Reihe von Argumenten konnten wir an Hand unserer Blutuntersuchungen anführen, die die völlige Unzulänglichkeit der einfachen Zähl- bezw. Mischungsverhältnisse dartun. Wir erwähnen hier nur kurz den wichtigsten Punkt, nämlich, dass selbst trotz normalster Leukocytenanzahl die schwersten pathologischen Veränderungen im neutrophilen Blutbilde bestehen können und nur zu oft in Wirklichkeit auch bestehen.

4. Wir sind in der Lage gewesen, zunächst bezüglich der neutrophilen Leukocyten eine Methode anzugeben, die es ermöglicht, in normalen sowohl, wie in pathologischen Verhältnissen, den genauesten Einblick in das Zellleben dieser wichtigsten und numerisch ausschlaggebendsten Klasse von weissen Blutkörperchen zu tun. Die damit speziell durch unsere Untersuchungen bei Infektionskrankheiten zutage geförderten Resultate sind sehr umfangreich und vielfach überraschend; sie eröffnen bei entsprechender Ausbeute möglicherweise eine günstige Perspektive in die Zukunft für die Lösung vieler wichtiger Fragen.

5. So kolossal die Literatur über die Morphologie der weissen Blutkörperchen auch angeschwollen ist, und trotzdem oft die minutiösesten Beobachtungsresultate mit der grössten Breite behandelt sind, so sind doch alle Untersucher bis jetzt ahnungslos an den, wie ich gefunden habe, ausserordentlich gesetzmässigen Veränderungen vorübergegangen, die sich in der augenscheinlichsten und tagtäglich zu beobachtenden Weise an den Kernen der neutrophilen Leukocyten abspielen.

Die morphologischen Untersuchungen an den neutrophilen Leukocyten des strömenden Blutes in pathologischen Verhältnissen fanden bis jetzt immer ihren Abschluss und Höhepunkt in dem ängstlichen Examen des gefärbten Blutpräparates, ob sich etwa auch Myelocyten, die Vorstufen der „polynukleären“ neutrophilen Leukocyten im Blute vorfänden.

Was sich sonst an neutrophilen Elementen im Blute darbot, nämlich die „polymorphkernigen“ oder „polynukleären“ Leukocyten der Autoren schlechthin wurde in einen gemeinsamen Topf geworfen und auch nicht der leiseste Versuch gemacht, in diese gewaltigen Zellmassen, von deren grossen Mannigfaltigkeit und von deren äusserst bizarrem Verhalten bezüglich ihrer Kernbeschaffenhoit die Autoren so anschaulich berichten, Ordnung zu bringen. Die genaue Kenntnis gerade dieser Klasse von Zellen und ihrer Veränderungen muss aber in Anbetracht ihrer alle anderen Zellen in der Zahl so weit übertreffenden Mengen als sehr wichtig und nicht zuletzt für die Lösung der heutzutage besonders aktuellen Fragen der Infektion, Intoxikation und der Immunitätslehre von bedeutendem Einfluss erscheinen.

6. Unsere Untersuchungsmethode ist auf der Feststellung der mikroskopischen nur mit der Ölimmersion erkennbaren morphologischen Veränderungen an den Kernen der gewaltigen neutrophilen Zellmassen, von denen eben die Rede war, begründet. Unsere Untersuchungen setzen also gerade da ein, wo man bis jetzt Halt machte und aus unserer Arbeit geht hervor, dass das gerade Gegenteil von der Gesetz- und Regellosigkeit innerhalb dieser neutrophilen Zellmassen herrscht, von der man unter dem Eindrucke der scheinbar planlosen und willkürlichen Anordnung ihrer Kernbestandteile bis heute gesprochen hat. Die planmässige Feststellung dieser überaus einleuchtenden Gesetzmässigkeit und die Feststellung, inwieferne sich unter pathologischen Verhältnissen hierin Änderungen ergeben, letzteres zunächst bezüglich der Infektionskrankheiten, ist das Ziel der vorliegenden Untersuchungen gewesen.

7. Auf Grund unserer methodischen morphologischen Kernanalysen ergibt sich bei den neutrophilen Leukocyten für den gesunden Erwachsenen bis ins höchste Greisenalter eine fast vollkommen gleichmässige und gleichsinnige prozentuale Zusammensetzung des Bestandes der neutrophilen Leukocyten. Unsere Kernanalyse trennt zur Feststellung dieser Verhältnisse die sämtlichen neutrophilen Leukocyten nach den Charakteren ihrer Kerne für gewöhnlich in fünf Klassen ein; die Gesichtspunkte, nach denen diese Einteilung sich vollzieht, sind die denkbar einfachsten. Wir unterscheiden:

1. Klasse 1: Neutrophile Leukocyten mit einem Kern; ist der Kern völlig rund, so sind wir bis jetzt gewohnt gewesen, diese Zellen als Myelocyten zu bezeichnen; wir unterscheiden dann weiterhin neutrophile Zellen mit wenig und solche mit tief eingebuchtetem Kern (letztere Sorte von Zellen bilden wohl die Hauptzahl der von manchen Autoren speziell mit dem Namen „polymorphkernige“ Leukocyten bezeichneten Zellexemplare).
2. Klasse 2: Neutrophile Leukocyten mit zwei Kernen bezw. Kernteilen, wie wir dieselben zu bezeichnen uns gewohnt haben;

diese Kernteile können entweder Schlingenform oder die runde Kernform aufweisen.

3. Klasse 3: Neutrophile Leukocyten mit drei Kernteilen
4. „ 4: „ „ „ vier „
5. „ 5: „ „ „ fünf u. mehr „

In jeder dieser letzten drei Klassen (3, 4, 5) kann wiederum eine beliebige Kombination aus Schlingen- bezw. runden Kernteilen oder Schlingen- und runden Kernteilen gemischt vorliegen.

In übersichtlichen Tabellen konnte allen Kombinationen Rechnung getragen werden und so ist es zur Anfertigung von sogenannten „neutrophilen Blutbildtabellen“ gekommen, die die jeweilige prozentuale Zusammensetzung der neutrophilen Leukocyten bis ins feinste Detail anzugeben im stande sind.

Es ist nun ohne weiteres einleuchtend, dass durch Vergleich solcher Tabellen eine Fülle von Veränderungen in pathologischen Fällen gegenüber den Befunden beim normalen Menschen zu erwarten sein werden, wenn anders überhaupt die neutrophilen Leukocyten eine Rolle in pathologischen Zuständen zu spielen haben.

In der Tat sind unsere Erwartungen in unseren Untersuchungen bei Infektionsvorgängen nicht nur erfüllt, sondern in höchstem Masse übertroffen worden.

Normalerweise finden wir das neutrophile Blutbild, wie aus den Tabellen zu ersehen ist, gleichmässig, fächerförmig von der ersten gegen die fünfte Klasse zu ausgebreitet, einer wohlgeordneten Phalanx vergleichbar, die jederzeit zum Angriff oder zur Verteidigung bereit ist.

Es bestehen normalerweise gewisse Prozentsätze, die für die einzelnen Klassen in sehr bemerkenswerter Weise verschieden sind, aber immer wiederkehren; dabei ist jedoch auch individuellen Verschiedenheiten genügend Spielraum gewährt. Um nicht zu viel Detail noch einmal aufrollen zu müssen, sei nur noch hinzugefügt, dass auch ausserdem noch eine grössere Reihe gesetzmässiger, sehr wichtiger, immer wiederkehrender Eigentümlichkeiten gefunden wurden.

8. Gegenüber dem normalen, neutrophilen Blutbefunde, dessen Charaktere in ziemlich engen Grenzen umschrieben sind, finden sich nun unter pathologischen Verhältnissen und speziell bei den von uns untersuchten Infektionskrankheiten alle Veränderungen von den leichtesten bis zu den allerschwersten; es kann die Veränderung in dem Korps der neutrophilen Leukocyten soweit gehen, dass die Ordnung des Blutbildes geradezu auf den Kopf gestellt zu sein scheint; die jeweils angefertigte entsprechende Tabelle ist dann immer im stande,

diese Verhältnisse in der schönsten gegensätzlichen Weise zu veranschaulichen.

Die enormen Umsetzungen innerhalb der neutrophilen Leukocytenmassen, die bei der Ausrechnung in Zahlen für unsere Begriffe kaum fasslich erscheinen, sind zu erkennen an der Änderung der Kernbeschaffenheit der neutrophilen Leukocyten. Wir finden nur mehr einen grösseren oder geringeren Bruchteil der vorher vorhanden gewesenen Zellen auf den Tabellen. Dies kann zum Beispiele so weit gehen, dass wir alle Zellen aus der dritten, vierten und fünften Klasse verschwunden finden, oder dass wir in der ersten Klasse, wo normalerweise kaum 10% je anzutreffen sein werden, gleich 70 und mehr % Zellen zählen. Die Zellen verschwinden offenbar aus dem Blutbilde, sie werden aber durch neue, nun aber anders geartete ersetzt. Diese neuen Zellen stehen in fast allen Fällen um eine oder mehr Stufen höher — gegen die Myelocyten zu — bezüglich ihrer Entwickelung, so dass wir unter Umständen für die aus dem Blutbilde verschwundenen alten Generationen nur mehr ganz jugendliche anzutreffen in der Lage sind. Myelocyten brauchen deswegen keineswegs immer auch vorhanden zu sein.

9. Nach allgemein akzeptierten Gesetzen wissen wir, dass mit der Entwickelung der Neutrophilen aus den Myelocyten durch die polymorphkernigen Übergangszellen zu den im wirklichen Sinne des Wortes polynukleären Exemplaren eine Alterung der Zellen eintritt; es sind darum die Zellen der Klasse 2 älter als die der Klasse 1, die Zellen der Klasse 3 älter als die der Klasse 2 u. s. w. Verschwindet eine Klasse von Zellen aus dem Blute oder trifft der Abgang mehrere Klassen, so ist es immer zuerst die fünfte, dann die vierte, dann die dritte Klasse, die Einbusse erleiden; Fälle, bei denen auch die zweite Klasse vollständig geschwunden war, kamen nicht zur Beobachtung. Der Verbrauch der aus dem Blutbilde entschwundenen Zellen geht immer innerhalb der Blutbahn selbst vor sich; die bei besonders grossen Eiterungen gegebenen Verhältnisse machen dabei vielleicht bis zu einem gewissen Grade eine Ausnahme.

10. Die Untersuchungen wurden in jedem Falle, soweit dies notwendig erschien, über einen entsprechend langen Zeitraum ausgedehnt und auch der Zwischenraum zwischen den einzelnen Untersuchungen entsprechend lange bemessen; in maximo verfügen wir bei mehreren Fällen über durch mehrere Monate fortlaufende Untersuchungsresultate.

11. Wir betrachten nun das Verschwinden der gewaltigen Leukocytenmassen aus dem neutrophilen Blutbilde bei Infektionsprozessen als einen nach dem bestimmten Infektions- oder Intoxikationsprozess bestimmten, spezifischen Vernichtungsvorgang derselben. Jeder In-

fektions- und Intoxikationstypus hat sein ihm bis zu einem gewissen Grade eigenes Vernichtungsbild bezüglich der weissen Blutkörperchen. Da, wie wir unten sehen werden, nur relativ wenig genau begrenzte Möglichkeiten bezüglich dieses Vernichtungsvorganges gegeben sind, so sind immer eine Reihe von Infektions- bezw. Intoxikationsprozessen in ihrer Wirkung auf die neutrophilen Leukocyten als zusammengehörig zu betrachten.

Daraus lassen sich dann auch natürlich rückwirkende Schlüsse auf die zu erwartende Natur des vielleicht bei dem einen oder anderen Falle noch gar nicht bekannten infektiösen Agens ziehen.

Um so mannigfaltiger sind aber die Unterschiede bezüglich des Grades der Blutbildveränderungen, sowohl innerhalb einer solchen zusammengehörigen Infektionskrankheitengruppe, als auch innerhalb ein und derselben Krankheitstype selbst. Massgebend für die graduellen Unterschiede der neutrophilen Blutbildveränderung bei Infektionsprozessen derselben Art ist offenbar nicht nur die Schwere oder Leichtigkeit der betreffenden Intoxikation oder Infektion, sondern auch der Ernährungszustand und die spezifische Widerstandsfähigkeit des befallenen Organismus. Da wir aber in diesen Punkten selbstverständlich alle Intensitätsgrade anzutreffen erwarten müssen, so kann uns auch der verschiedene Grad der Schädigung des neutrophilen Blutbildes, der genau durch obige Momente determiniert ist, nicht mehr überraschen.

12. Bei diesen nur in grossen Zügen geschilderten Veränderungen des neutrophilen Blutbildes unter dem Einfluss der Infektionskrankheiten sind ausserdem noch eine Reihe sehr wichtiger, interessanter und gesetzmässiger Details aufzufinden, deren Rekapitulation hier zu weit führen würde.

13. Eine Reihe sehr wichtiger biologischer und anderer Fragen harrt der definitiven Entscheidung durch unsere Untersuchungsmethode, so vor allem die Frage nach der Entstehung der Hyper- und Hypoleukocytose, in der sich so viele Autoren bemüht und eine Reihe von Theorien aufgestellt haben, die sich vielfach geradezu widersprechen.

Nach unseren Untersuchungen in Fällen von Infektionskrankheiten der verschiedensten Art müssen wir die in bezug auf das neutrophile Blutleben aufgefundenen Veränderungen folgendermassen einteilen. (Wir bedienen uns dabei der von Jakob und Goldscheider stammenden, nichts präsümierenden Bezeichnungsweise: Hyper- und Hypoleukocytose für die Vermehrung bezw. Verminderung der weissen Blutkörperchenzahl.)

1. Hyperleukocytose oder Hypercytose.
   a) Isohyperleukocytose oder Isohypercytose,
   b) Anisohyperleukocytose oder Anisohypercytose.

2. Normoleukocytose oder Normocytose.
   a) Isonormoleukocytose oder Isonormocytose,
   b) Anisonormoleukocytose oder Anisonormocytose.
3. Hypoleukocytose oder Hypocytose.
   a) Isohypoleukocytose oder Isohypocytose,
   b) Anisohypoleukocytose oder Anisohypocytose.

In allen Bezeichnungen soll das Wort Leukocytose nicht mehr wie bisher den Vermehrungszustand der Leukocyten bezeichnen, sondern nur die Zahl der Leukocyten im allgemeinen zum Ausdruck bringen, die dann durch den vorgesetzten Begriff in der entsprechenden Weise bestimmt ist. Doch dürfte es in dieser zusammengesetzten Wortbildung vielleicht zu empfehlen sein, nur mehr den kürzeren Ausdruck Cytose zu gebrauchen, der ebenfalls nicht zur Verwechslung Anlass geben wird; es wird dies um so mehr notwendig sein, als wir nach unseren bisherigen Anschauungen eine Normoleukocytose ebenso wie eine Hypoleukocytose als eine Contradictio in adjecto bezeichnen müssen. Die neuen, abgekürzten Bezeichnungen dürften aber an Prägnanz nichts zu wünschen übrig lassen.

Was verstehen wir nun unter einer Iso- und dann unter einer Aniso-Normocytose, -Hypercytose und -Hypocytose? Unter den Begriff einer Iso-Erscheinung subsummieren wir alle diejenigen neutrophilen Blutbilder, die dem normalen in ihrer durch Anlegung einer Bluttabelle zu ersehenden Zusammensetzung gleichen, unter den Begriff einer Aniso-Erscheinung alle diejenigen, die mehr oder weniger schwere Veränderungen und Schädigungen gegenüber dem normalen Durchschnittsbild aufweisen.

Auf Grund unserer Untersuchungen handelt es sich selbst bei der durch Infektionsprozesse bedingten Hyperleukocytose, die die höchsten Grade aller bekannten diesbezüglichen Vermehrungen der weissen Blutkörperchen überhaupt aufzuweisen pflegt und die eigentlich bisher den Ausgangspunkt für die meisten Untersuchungen abgab, niemals um eine Isohyperleukocytose, sondern stets um eine Anisohyperleukocytose; auch haben wir nie eine Isohypoleukocytose in unseren Untersuchungen bei Infektionskrankheiten gefunden, sondern immer eine Anisohypoleukocytose; in Übereinstimmung damit fanden wir sehr oft nicht eine Isonormocytose, sondern vielfach eine Anisonormocytose.

Mit den bis auf den heutigen Tag dominierenden Anschauungen der positiven und negativen Chemotaxis können wir nimmermehr diese Befunde erklären. Denn wenn die Hyperleukocytose einer positiv-chemotaktischen Anlockung von weissen Blutkörperchen ihre Entstehung verdankt, so erwarten wir wohl eine Vermehrung der Leukocytenzahl, nicht aber eine gleichzeitige, oft allerschwerste Schädigung und Umstürzung

des neutrophilen Blutbildes. In Wirklichkeit ist aber beides der Fall, es findet nicht nur eine quantitative, sondern, und dies ist der springende Punkt, eine oft hochgradigste qualitative Veränderung der Zusammensetzung statt. Mutatis mutandis trifft das gleiche für die Hypoleukocytose zu; bezüglich der Normocytose, d. h. bei der normalen Anzahl von weissen Blutkörperchen, aber haben wir bis auf diesen Tag überhaupt noch keine Kenntnis gehabt von einer dabei oft sehr schweren qualitativen neutrophilen Blutbildveränderung. Wie tief einschneidend diese Resultate für die Auffassung einer Blutveränderung sein müssen, liegt damit auf der Hand. Ich erwähne nur ein grasses Beispiel aus der Menge unserer diesbezüglichen Erfahrungen. Bei Parotitis epidemica können nach Picks und unseren Untersuchungen völlig normale Leukocytenwerte bestehen; wie wir aber aus unseren Blutuntersuchungen sehen, besteht trotzdem in allen unseren Fällen eine sehr schwere qualitative Veränderung des neutrophilen Blutkörperchenbestandes.

Mit der Aufdeckung dieser Tatsachen muss naturgemäss die ganze Lehre über die positive und negative Chemotaxis für die neutrophilen Leukocyten im strömenden Blute bei Infektionsprozessen, soweit sie sich auf diese Vorgänge bezieht und in diesem Sinne darauf bezogen worden ist, fallen gelassen werden. Es handelt sich im Gegenteil dem Wesen des Vorganges nach um Vernichtungsvorgänge der neutrophilen Leukocyten, die, und nur in diesem Sinne kann der Begriff der Chemotaxis aufrecht erhalten werden, in einem fort während der ganzen Dauer der Erkrankung angelockt werden, um der Vernichtung anheimzufallen.

Je nach dem Grade der Infektion oder Intoxikation, nach der spezifischen Wirkung des infizierenden oder intoxierenden Agens auf Blut und Mark, je nach dem Ernährungszustande und der Resistenz des Individuums, je nach der Anwesenheit und dem Übertritt der Infektionserreger ins Blut oder nicht, je nach dem Ablauf des eventuell gesetzten lokalen Krankheitsprozesses und seiner Folgen und wahrscheinlich noch aus einer grossen Reihe aller möglichen anderen Faktoren ergeben sich eine unendliche Reihe von Mannigfaltigkeiten und Übergängen, als deren prägnanteste wir bis jetzt die Hyper[leuko]cytose, die Normo[leuko]cytose und die Hypo[leuko]cytose besonders herauszufassen gewohnt waren.

Nachdem wir wissen, dass wir selbst bei normaler Leukocytenzahl die schwersten Veränderungen finden können, ist auch dieser Begriff an Wertigkeit den anderen gleichzusetzen.

Nunmehr sind wir auch in der Lage, die Erklärung der verschiedensten Blutveränderungen richtig zu geben, und wie unsere Arbeit in ihrer Ausführung beweist — es muss hier bis auf das feinste Detail verwiesen werden —, ergibt sich ein Gebäude von schönster Harmonie nach allen Richtungen, ganz im Gegensatze zu den bis jetzt gebräuchlichen, oft planlos erscheinenden und verwirrenden Zahlenangaben, die weiter nichts anderes auszudrücken vermochten als eben nur die nackte Zahl allein.

In manchen Fällen mag ja der Ablauf beider Veränderungen bis zu einem gewissen Grade parallel gehen, d. h. z. B. mit dem Abfall der Hyperleukocytose und damit dem Rückgang des Infektions- oder Intoxikationsprozesses auch Schritt für Schritt das neutrophile Blutbild sich bessern; eine Gesetzmässigkeit kann jedoch, wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, unter keinen Umständen daraus konstruiert werden; auch für die Rückbildung der Hypoleukocytose gilt das gleiche. Dass dies in dem letzten Falle der Anisonormocytose vollends absolut ausgeschlossen ist, beweist natürlich der Zustand der Anisonormocytose selbst, wie wir so oft konstatieren konnten.

Allein infolge der Unkenntnis dieses letzteren Zustandes und der dadurch bedingten Unmöglichkeit seiner Verwertung mussten schon von Anfang an bei den Erklärungsversuchen der Autoren eine grosse Reihe von Blutzählresultaten für die Erklärung in falscher Richtung benützt werden.

14. Wir müssen die gebräuchliche Einteilung der Leukocytosen fallen lassen. Dieselbe lautete[1]) bis jetzt:

I. Physiologische Leukocytose:
   a) Verdauungsleukocytose,
   b) Leukocytose der Schwangeren,
   c) Leukocytose der Neugeborenen.

II. Pathologische Leukocytose:
   a) die entzündliche Leukocytose,
   b) die durch bösartige Tumoren verursachte Leukocytose,
   c) die posthämorrhagische Leukocytose,
   d) die agonale oder prämortale Leukocytose.

III. Leukocytose durch medikamentöse und anderweitige Eingriffe.

Nach unseren, zum grossen Teil bereits abgeschlossenen Untersuchungen über die anderen, in dieser Arbeit nicht behandelten Arten dieser Leukocytosen hat sich die Aufgabe der angeführten Nomenklatur als Notwendigkeit bereits herausgestellt. Hoffentlich bin ich bald in der Lage, die Resultate in extenso zu veröffentlichen.

[1]) Zit. nach von Limbeck.

Wir werden keinerlei neue Gesichtspunkte für alle diese Leukocytosenarten aufzustellen brauchen, so dass eine grosse Vereinfachung des ganzen Gebietes sich ergeben wird.

Inwieweit für die eventuell zu den Isocytosen gehörigen Formen der oben aufgeführten Leukocytosenarten eine der bis jetzt gegebenen Erklärungen zutrifft, werden wir dann ebenfalls zu untersuchen haben.

Aber auch die Einteilung der Zustände, bei denen sich eine Verminderung der Leukocytenzahl findet, kommt in Wegfall.

Ehrlich-Lazarus (S. 130 l. c.) unterschieden:

1. die Leukopenie i. e. Verminderung der Zahl der weissen Blutkörperchen durch Zerstörung eines Teiles der weissen Blutkörperchen (Löwit); Ehrlich-Lazarus schliessen sich der jetzt vorherrschenden Ansicht an, dass es sich hier gar nicht um eine wirkliche Zerstörung der weissen Elemente handelt, sondern um eine andere Lokalisation innerhalb der Blutbahn.
2. Die Leukopenie durch mangelnden Zufluss weisser Blutkörperchen:
   a) bei Infektionskrankheiten durch negative Chomotaxis (Typhus und Masern z. B.),
   b) bei Anämien u. ä. durch mangelhafte Leistung des Knochenmarkes.

Die Leukopenie bei Infektionskrankheiten (2a) erklären die beiden Autoren nicht sowohl durch eine Zerstörung weisser Blutkörperchen, als durch den verminderten Zustrom derselben, der für die polynukleären Elemente wohl auf das Kreisen von negativ-chemotaktischen Substanzen zurückzuführen ist.

Die Leukopenie bei Anämien etc. (2b) wird durch ungenügende Produktion von weissen Blutzellen im Marke erklärt, indem das Fettmark sich nicht, wie es sonst bei schweren Anämien die Regel ist, in blutbildendes rotes Mark umwandelt.

Wir haben nun auf Grund unserer Untersuchungen gesehen, dass die alte Löwitsche Anschauung zu Recht besteht („Leukolyse“ oder „Leukocytolyse“) und zwar in allen unseren mit Leukocytenverminderung einhergehenden Infektionskrankheiten. Löwit selbst scheint in der letzten Zeit geneigt zu sein, seinen alten Standpunkt gegenüber dem durch Jacob und Goldscheider (S. früher) aufgestellten chemotaktischen Erklärungsversuch aufzugeben; noch zuletzt haben dagegen Löwy und Richter[1]) allerdings auf Grundlage chemischer Untersuchungsmethoden die wiederholte Forderung aufgestellt, dass im Stadium der Hypoleukocytose ein Leukocytenzerfall stattfinde.

---

1) „Zur Biologie der Leukocyten“. Virchows Archiv Bd. 151; 1898.

Warum soll auch nach der modernen Anschauung die Hyperleukocytose allein als „entzündlich“ bezeichnet werden müssen, die Hypoleukocytose, die doch bei nicht minder entzündlichen Infektionskrankheiten zu verzeichnen ist, selbst wenn sie nur durch ungleichmässige Verteilung der im übrigen unveränderten Leukocyten bedingt wäre dagegen nicht?

Sie ist vielmehr ebenso „entzündlich“ wie die Hyperleukocytose, wenn man überhaupt diese Bezeichnung gebrauchen will, ja, wie wir oben auseinandersetzten, angesichts der schweren Schädigung des Blutes nach den beiden Richtungen in Wirklichkeit noch viel „entzündlicher“ als jene.

15. Die oben ausgeführte Neueinteilung wurde aufgestellt mit Rücksicht auf den in der Literatur bereits eingeführten Sprachgebrauch. Eine sehr einfache andere Einteilung, die allerdings nicht so prägnant und nur für den deutschen Sprachgebrauch geeignet ist, ist natürlich die sich von selbst ergebende folgende:

1. Normale Leukocytenzahl mit
   a) normalem neutrophilen Blutbild,
   b) pathologisch verändertem neutrophilen Blutbild.
2. Vermehrte Leukocytenzahl mit
   a) normalem neutrophilen Blutbild,
   b) pathologisch verändertem neutrophilen Blutbild.
3. Verminderte Leukocytenzahl mit
   a) normalem neutrophilen Blutbild,
   b) pathologisch verändertem neutrophilen Blutbild.

Sicherlich ist die Löwitsche Bezeichnung Leukolyse für die letzte Art: 3b = Anisohypocytose als ganz zutreffend am Platze; ob wir die Bezeichnung Leukopenie für die Formen 3a = Isohypocytose mit ebensoviel Recht verwenden dürfen, müssen weitere Untersuchungen lehren.

16. Inwieweit bei normalem neutrophilen Blutbefunde jedoch bei vermehrter oder verminderter Leukocytenzahl (Iso-hyper- und -hypocytose) das Zustandekommen der Befunde durch irgend welche andere Einflüsse (ungleichmässige Verteilung, Einflüsse durch ungleiche Konzentration des Blutes, vasomotorische Momente etc.) in Betracht kommt, wie sich ferner die Verhältnisse bezüglich der Untersuchung von Venen- gegenüber dem Kapillarblut gestalten, oder ob sich schon Differenzen im Kapillarblut verschiedener Körperteile und ob sich Differenzen im Venenblut verschiedener Körperteile ergeben, bleibt alles späteren Untersuchungen vorbehalten. Eine grosse Reihe von Experimenten, die sich im wesentlichen an die Namen Becker, Bohland, Cohnstein und Zunz, Descatello und Czinner, Grawitz, Friedländer, P. Jacob und Goldscheider, Hannes, Knöpfelmacher, Winter-

nitz, Rovighi, Wells, Zollikofer knüpfen, sind da mit Hilfe unserer Untersuchungsmethode nachzuprüfen.

Sehr wichtig erscheint mir z. B. auch die Untersuchung der Frage, ob bei künstlich erzeugten Absorptionsherden von Leukocyten das Arterienblut des Bezirkes, in dem z. B. der künstliche, Unmassen von Leukocyten in kontrollierbarer Weise absorbierende Eiterherd sitzt, ein verändertes neutrophiles Blutbild aufweist gegenüber dem in der dazu gehörigen Vene. Oder ob sich die bei einer eventuellen Differenz ergebenden fehlenden neutrophilen Leukocyten im Eiter etwa wiederfinden? Allgemeininfektion müsste bei dieser Eiterung natürlich ausgeschlossen sein. Manche anscheinend wichtige Theorie dürfte so die ihr noch fehlende Stütze erhalten oder überhaupt fallen gelassen werden müssen. — Auch bei den Infektionskrankheiten lassen sich ähnliche Versuchsanordnungen ausfindig machen, z. B. wie sich das neutrophile Blutbild vor und nach der Passage des primären Infektionsherdes verhält, oder ob die Schädigung der Neutrophilen in dem betreffenden Infektionsgebiet eine stärkere, weil direktere ist als im entlegenen Kapillarblute u. s. f.

Schlüsse über die Verallgemeinerung des Giftes über den ganzen Körper, über die Verhältnisse bei der Toxinämie oder bei der Bakteriämie werden zu gewinnen sein, die um so wichtiger sein werden, wenn eine gleichzeitige bakteriologische Untersuchung des Blutes damit Hand in Hand geht.

Noch viel wichtigere Resultate werden aber voraussichtlich die Untersuchungen liefern, die darauf hinauszielen, durch Injektion von bekannten lebenden und isolierten Infektionserregern in verschiedenen Mengen und Virulenzen, durch Toxininjektionen, durch Injektion ihrer Zellgifte (Proteine), durch Antitoxin- etc. Einverleibungen und durch Kombinationen der verschiedenen Möglichkeiten subkutan bezw. intravenös künstlich reine, isolierte, nur von der betreffenden Bakterien-, Toxin-, Antitoxinwirkung etc. abhängigen Krankheitsbilder und damit spezifische Veränderungen des neutrophilen Blutbildes zu erzeugen. Auch derartige Untersuchungen sind von mir in Aussicht genommen.

17. Wenn uns weiter nichts über eine Reihe von Blutbefunden bekannt wäre wie die Beschaffenheit des neutrophilen Blutbildes und die Gesamtzahl der Leukocyten, so würden dieselben ohne allen Zweifel aus rein logischen Gründen nach dem Grade ihrer Schwere in unserer Bezeichnungsweise einzuteilen sein, wie folgt:

Am schwersten verändert müsste uns der Blutbefund einer Anisohypoleukocytose erscheinen, bei dem mit der Herabsetzung der Zahl sich auch gleichzeitig eine grave Schädigung des neutrophilen Blutbildes verbindet; dann hätte der Blutbefund mit Anisonormocytose zu folgen, dann der bei Anisohypercytose; am günstigsten müsste jeden-

falls a priori die Form der Isohypercytose imponieren, wo wir eine Steigerung der Leukocytenzahl und keine Schädigung des Blutbefundes auffinden. Der Isohypocytose dagegen sind wir noch sehr wenig begegnet; vielleicht lassen wir sie zwischen der Anisohypocytose und Anisonormocytose rangieren.

Zwischen den beiden Extremen: der stärksten Anisohypocytose und Isohypercytose bestehen alle Gradabstufungen und fliessenden Übergänge in unübersehbarer Zahl und Variation.

18. Welche Faktoren die massgebenden sind oder ob, was wahrscheinlicher ist, eine Reihe von Faktoren zusammenwirken, um den jeweiligen Blutbefund zu erzeugen, ist selbst durch unsere gegenwärtigen, detaillierten Untersuchungen noch nicht völlig klargestellt. Wir wollen aber doch schon hier auf einige wichtige Punkte aufmerksam machen, soweit wir es in Anlehnung an die an dieser Arbeit niedergelegten Tatsachen zu tun vermögen. Wenn wir die oben in Aussicht gestellten Untersuchungen beendet haben und ihre Ergebnisse verwerten werden können, so werden wir vielleicht genötigt sein, einen Teil der im folgenden entwickelten Ansichten und Hypothesen nach der einen oder anderen Seite zu ergänzen oder umzuändern. Wir werden darum im folgenden uns auch bemühen, so wenig als möglich das Kapitel der baktericiden, antitoxischen und sonstigen Schutzeinrichtungen des Blutes sowie das Kapitel der berühmten Phagocytentheorie und andere wichtige Fragen der Immunitätslehre zu berühren, wenn schon die Resultate unserer Arbeit uns geradezu dazu auffordern; es dürfte dies seinerzeit auf viel breiterer und sicherer Basis nach Beendigung der angezogenen Untersuchungen zu geschehen haben.

Wir haben bei unseren Untersuchungen oft genug gesehen, dass eine nach unseren Überlegungen in Nr. 17 a priori als schwere aufzufassende Blutveränderung bei einer ganz leicht verlaufenden Infektionskrankheit zu verzeichnen ist (z. B. bei Masern, Varizellen, Mumps) und umgekehrt, dass bei als klinisch ziemlich schwer verlaufenden Fällen (Gelenkrheumatismus, Erysipel, Tuberkulose z. B.) oft nur relativ unbedeutende Blutbildschädigungen nach der Auffassung der Nr. 17 bestehen. Wir haben ferner oft genug gesehen, dass sich die Entwickelungen und Prozesse, die sich im neutrophilen Blutbilde abspielen, oft gar nicht im mindesten um den klinischen Verlauf kümmern, dass das neutrophile Blutbild (am eklatantesten bei Typhus) immerfort seiner Besserung entgegengeht, während die klinischen Symptome an Schwere immer mehr zunehmen u. s. w. Wir konnten nur in relativ wenig Fällen eine völlige Symmetrie zwischen dem klinischen Verlauf und den Vorgängen im neutrophilen Blutbilde konstatieren. Wir haben aber auch gesehen, dass sonst sowohl schwerste Anisohypocytosen als auch schwerste Anisohypercytosen gleich vollkommen zur Heilung gelangten.

Wir können uns demnach absolut nicht der Anschauung anschliessen, dass etwa die Hyperleukocytose das allein salutäre sei; die Verminderung der Leukocytenzahl muss vielmehr mindestens ein ebenso heilsamer Faktor als die Vermehrung erscheinen, da wir tagtäglich sie bei in Heilung ausgehenden Erkrankungen in grosser Anzahl auftreten sehen.

Die Werteinschätzung einer Blutbildveränderung, einer Vermehrung oder einer Verminderung der Leukocytenzahl, kann also eine vollkommen differente sein je nach den sie auslösenden Ursachen. Die Bezeichnung „normale" Leukocytenzahl verliert vollkommen diese Bedeutung, sowie nicht auch das morphologische Blutbild als normal allen unter normalen Verhältnissen anzutreffenden Bedingungen gehorcht.

Wenn wir aber bei der Hypoleukocytose von einer negativ chemotaktischen Wirkung sprechen wollten, so verträgt sich doch offenbar diese Erklärung von einem Abgestossenwerden der Leukocyten erst recht ganz und gar nicht mit der sicher von dem Körper in allen Fällen von Infektionen betätigten positiven Abwehr. Wir haben vielmehr nach unseren Blutbildern, die ja die Spuren des Kampfes der Neutrophilen an der Stirne tragen, in den Anisohypoleukocytosen ebenfalls einen Abwehrprozess zu erblicken, nur muss bei allen den mit Anisohypocytosen einhergehenden Infektionskrankheiten eine diesen Infektionskrankheiten allein zukommende und sie daher streng von den anderen mit Anisohypercytose einhergehenden Infektionen abtrennende charakteristische Eigentümlichkeit vorliegen, die die Abwehrbewegung für die bisherigen Untersuchungen der Autoren und für die darauf begründete Auffassungsweise kaschiert hat.

Welcher Faktor wird dies nun sein?

Wir werden sofort von selbst darauf stossen, wenn wir die Fälle aufzählen, in denen wir die Anisohypocytose aufgefunden haben; es war dies der Fall

1. bei einem tödlichen Falle von Pneumonie,
2. bei Typhus abdominalis in allen Fällen,
3. bei den Masern in allen Fällen,
4. bis zu einem gewissen Grade bei den Varizellen,
5. bei Parotitis epidemica bis zu einem gewissen Grade,
6. bei einem Falle schwerster Blutvergiftung,
7. bei einen tödlichen septischen Diphtheriefalle,
8. bei allen unseren Fällen von Miliartuberkulose,
9. aus der Literatur haben wir im Text weiterhin einige Sepsisfälle aus dem Buche von Lenhartz angeführt, wo gleichzeitig eine bakterielle Untersuchung des Blutes gemacht war;

in all den Fällen, wo Bakterien im Blute gefunden wurden, fand sich auch eine Hypoleukocytose; in allen anderen, darum nicht minder von ihm zu den septischen gerechneten Fällen aber eine Hyperleukocytose.

10. Aus der Literatur wissen wir ferner, dass die Malaria in den meisten Fällen von keiner Vermehrung und oft sogar von einer Herabsetzung der Leukocytenzahl unter die Norm zur Zeit der Überschwemmung des Blutes mit Malariaplasmodien begleitet ist.
11. Auch bei dem Gelenkrheumatismus finden wir nur eine meist sehr mässige Leukocytenvermehrung im Gegensatz zur Schwere des Bildes.
12. Bei foudroyanten Fällen oft tödlicher Perityphlitis haben wir gehört, dass keine Leukocytose, ja eine Hypoleukocytose vorhanden ist.
13. Hypoleukocytose finden wir ferner bei Gelbfieber; Pick hat auch bei den Pocken nie im initialen und Eruptionsstadium eine Leukocytose gefunden (c. nach Grawitz).

Welches ist nun der gemeinsame Faktor, der möglicherweise allen diesen Erkrankungen gleichmässig zukommt? Wohl doch nur der allein, dass bei allen mit der Möglichkeit — ja Sicherheit — der Anwesenheit von Bakterien im Blute zu rechnen ist. Für einen grossen Teil der Nummern ist es ja nachgewiesen, wie für Typhus, Sepsis, Miliartuberkulose, Gelenkrheumatismus; durch von Jaksch[1]) und Pässler[2]) sind uns die Fälle von Pneumonie, die mit Hypoleukocytose einhergehen, als besonders prognostisch ungünstig bezeichnet worden; Pässler hat in einer Anzahl von letal endigenden Fällen von Pneumonia crouposa dann eine Hypoleukocytose gefunden, wenn die Krankheit mit einer Generalisierung der Pneumokokken im Blute endigte (Pneumokokkenseptikämie). Er hat deren Anwesenheit bakteriologisch in jedem Falle erwiesen.

Wir schliessen aber aus diesen Tatsachen, dass dann wohl auch bei den anderen Erkrankungen, bei denen die Erreger noch nicht bekannt sind (Masern, Varizellen, Parotitis etc.) die Organismen ebenfalls im Blute vorhanden und zu finden sein werden. Umgekehrt müssten wir bei allen denjenigen Infektionskrankheiten, wo wir eine Hyperleukocytose vor uns haben, nur an eine Toxinwirkung denken, die aber ihrerseits wohl ebenfalls je nach dem Gifte sehr verschiedenartig sein kann. Wir müssen uns wohl bewusst bleiben, dass wir gewiss noch viele Steine dieser Hypothese aus dem Wege zu schaffen haben werden und dass

[1]) Zentralblatt für innere Medizin 1892 Nr. 5.

[2]) Münchener mediz. Wochenschrift 1901 S. 289 und Verhandlungen des XV. Kongresses für innere Medizin 1897 S. 412.

es Verschiedenheiten geben wird und muss; so ist auch Bakteriämie mit Hyperleukocytose, Toxinämie mit Hypoleukocytose gelegentlich beschrieben worden; sicher werden sich diese Fragen erst durch das Experiment entscheiden lassen.

Die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen über die Leukocytenzahl nach Einspritzung von Bakterien ins Blut sprechen jedenfalls ganz für unsere Auffassung, denn immer hat man eine Hypoleukocytose sofort nachher beobachtet. Wir werden seinerzeit ausführlich diesen Gegenstand zu behandeln haben, wenn wir die Wirkungsart einer Reinkultur von lebenden Bakterien, der isolierten Proteine, der isolierten Stoffwechselprodukte, der Albumosen, der Peptone, der Organextrakte, des Nukleins kennen gelernt haben werden. Aus den oben genannten Experimenten in der Art, wie sie bis jetzt schon vorliegen, geht aber bereits hervor, dass die Hypoleukocytose immer sehr rasch nach der Einspritzung (oft schon in einigen Minuten) wieder verschwand und dann einer Hyperleukocytose Platz machte; auch diese Möglichkeit kann natürlich bei den mit Hyperleukocytose einhergehenden Infektionskrankheiten vorhanden sein. Dass sich hier keine völlig gleichmässigen Gesetze bezüglich der angeführten grösseren Klassen von einzuspritzenden Stoffen auffinden lassen werden, darauf scheint auch unter anderem die schon mehrmals zitierte Angabe Bohlands zu deuten, der bei Injektion von Typhustoxin zunächst, nach 10—30 Minuten, eine Hypoleukocytose erhielt, der dann eine Leukocytenvermehrung sich anschloss, während er gerade umgekehrt durch das Toxin des Bacterium coli sofort eine stärkere Hyperleukocytose bekam.

Wenn wir aber dauernd eine Hypoleukocytose vorfinden, so müssten wir wohl an eine dauernde Überschwemmung des Blutes mit den Infektionserregern denken; für den Abdominaltyphus ist dies in der Tat auch jetzt schon einwandsfrei so gut wie für alle Fälle kulturell erwiesen. Sicher kommen aber noch eine Reihe von mitwirkenden Faktoren hinzu.

Nun verstehen wir auch einigermassen, warum gleichzeitig auch das neutrophile Blutbild oft so schwer geschädigt und die Gesamtzahl verringert ist — es findet eben offenbar eine direkte Vernichtung der Leukocyten im Blute durch die dort eingenisteten Infektionserreger statt, entweder in akuter oder in chronischer, andauernder Weise, oder durch deren Proteine, oder durch deren Stoffwechselprodukte, oder durch sonstige Umsetzungs- und Zerfallsprodukte, oder durch eine Mischung der verschiedenen Faktoren.

18. In allen Fällen, mag die Vernichtung der Leukocyten durch direkt im Blute anwesende Bakterien oder deren Proteine oder durch die von ihnen abgeschiedenen Toxine etc. bedingt sein, besteht nur eine

Affinität oder eine Ursache für das Zugrundegehen der älteren neutrophilen Zellen, offenbar weil diese die leistungsfähigsten sind; man kann also nicht, wie es vielfach geschehen ist, die polynukleären neutrophilen Leukocyten (Klasse [2,] 3, 4 [und 5]) als degenerierende, dem Zerfalle nahe Zellen aus dem Grunde der Beschaffenheit ihrer Kerne bezeichnen; sondern weil sie die lebenskräftigsten [1]), leistungsfähigsten, Antikörper aller Art am besten produzierende Zellen sind, gehen sie zu grunde, damit jene frei werden können; oder vielmehr, weil sie nach ihrem Zerfall im Körper fehlen und der Körper so seiner besten Waffen entblösst ist, und weil jetzt nur mehr ganz junge Zellen (Klasse 1 und 2 im wesentlichen) dem Körperhaushalte vorstehen, dominieren die Infektionserreger und ihre Toxine, und die Infektionskrankheit ist nicht eher überwunden, als bis der Sieg der neutrophilen Leukocyten proklamiert und damit ihre normale Zahl und Beschaffenheit wieder hergestellt ist.

Darum ergeben sich auch eventuell aus dem Blutbefunde wichtige Schlüsse für die Dauer der Rekonvaleszenz, denn solange das normale Verhalten des Blutbildes nicht wieder hergestellt ist, kann von einer Gesundung nicht die Rede sein. Auf diesen Punkt haben wir in unseren Ausführungen auch an verschiedenen Orten mit Nachdruck verwiesen.

Schon rein teleologisch betrachtet, müssen wir verlangen, dass die Zellen der Klassen (2), 3, 4, (5) als die leistungsfähigsten erscheinen. Denn was sollte der Körper, der jeden Augenblick auf einen schweren Angriff gefasst sein muss, mit veralteten und gebrechlichen Waffen anfangen? Dass aber die jugendlichen Zellen nicht entfernt die Leistungen der älteren übernehmen können, beweisen gerade unsere Untersuchungen bei Infektionskrankheiten, wo wir eben diese jüngeren Zellen als Folge der Erkrankung des Organismus antreffen, wo sie sich solange erhalten, als die Krankheit besteht, und wo wir gesehen haben, dass selbst die grösste Anzahl von ihnen den Eintritt des Todes nicht aufzuhalten vermochte.

Wir hoffen uns nicht bloss einer Vermutung hinzugeben, wenn wir auf Grund unserer Untersuchungen und im Zusammenhalte damit auch auf Grund der in der Literatur, in Sonderheit aber in dem Metschnikoffschen Werke niedergelegten Anschauungen als letzte Instanz für alle die Veränderungen im Blutleben der Leukocyten die Bedürfnisse des Körpers annehmen, die sich für ihn bei einem aussichtsreichen Kampfe mit dem eingedrungenen Feinde ergeben; so ist

[1]) Es hat sich gezeigt, dass sich im akuten Eiter polynukleäre Gebilde, im chronischen mononukleäre vorfinden; es wäre doch merkwürdig, wenn der Körper gegen den eindringenden Feind degenerierende Zellen ausschicken würde; jedenfalls können wir neben der morphologischen Alterung nicht auch eine funktionelle zugeben.

es wohl auch am natürlichsten. Da aber diese Bedürfnisse des Organismus, die er an die weissen Blutkörperchen und speziell an die Neutrophilen stellt, naturgemäss so sehr verschieden sein müssen, je nachdem der Angriff gegen den Körper gerichtet ist mit Hilfe isolierter Bakterien oder isolierter Proteine oder isolierter Toxine und sonstiger Stoffwechsel- und Umsetzungsprodukte oder in kombinierter Weise, so wird auch das Korps der Leukocyten und speziell das der Neutrophilen seine Phalanx und seine Kampfesweise in entsprechender Weise umändern müssen, und so fanden wir bald eine Vermehrung, bald eine Verminderung der Gesamtzahl, bald genügt die normale Leukocytenzahl, bald gelingt es den neutrophilen Schutzzellen, ohne oder nur mit geringen Verlusten Herr zu werden, bald können sie nur durch ein Massensterben den Sieg erringen. Und warum? Offenbar, weil nur so die Anti-Stoffe zu gewinnen sind, die der Organismus benötigt, um den so sehr verschiedenen Eventualitäten die Spitze bieten zu können.

Triumphiert aber der eingedrungene Feind, so werden wir auch dann durch das Unterliegen des Körpers und seiner Zellen als Ausdruck desselben Veränderungen im Blutbilde zu erwarten haben, die die Mannigfaltigkeit der Untersuchungsresultate nur noch erhöhen.

Metschnikoff[1]) sagt: „Die Theorie der Sekretion von baktericiden Stoffen durch die Leukocyten oder durch irgend eine andere Zellart kann nicht länger aufrecht erhalten werden. Die baktericide Substanz zirkuliert weder im Plasma des Blutes noch in demjenigen der Exsudate und demnach kann jener Stoff nicht als ein Sekretionsprodukt angesehen werden. Das Auftreten desselben im Blutserum ist, ebenso wie die Anwesenheit des Fibrinfermentes, der Zerstörung der Phagocyten oder einem anderen pathologischen Zustande derselben zuzuschreiben."

Wir werden aber auch kaum einen anderen Schluss bezüglich der grossen Reihe der anderen Antistoffe zu ziehen vermögen als den, dass sie ebenfalls im Leib des weissen Blutkörperchen gebildet werden und ebenso durch dessen Zerfall in Freiheit und damit in Tätigkeit treten.

So lässt sich ein gutes Verständnis gewinnen für die Tatsachen, dass wir bei den Infektionskrankheiten aller Art fast immer einen mehr oder minder grossen Zerfall von Leukocyten gefunden haben. Die von so vielen Autoren gefundene bezw. bestätigte Tatsache, dass nach Injektion von isolierten Bakterien zunächst eine Hypoleukocytose auftritt, der dann oft äusserst rasch eine Hyperleukocytose auf dem Fusse folgt, wird sich unschwer so erklären lassen, dass zunächst und zwar sofort durch die Anwesenheit der Bakterien der Zerfall entsprechend grosser

[1]) Immunität bei Infektionskrankheiten übersetzt von J. Meyer 1902, S. 153.

Massen von Leukocyten und damit ein Freiwerden grosser Mengen baktericider Substanzen auftritt; genügen die baktericiden freigewordenen Substanzen, um die feindlichen Organismen abzutöten, so kann die Reaktion des Knochenmarks auf die Verarmung des Blutes an Leukocyten sehr bald in dem Leukocytenzählresultat als eine Vermehrung der Gesamtzahl hervortreten; die Morphologie der Leukocyten aber beweist, dass nur ganz jugendliche Zellen bei dieser Vermehrung in Betracht kommen, da die älteren sofort zerfallen müssen; wir wissen aus den Untersuchungen der gleichen Autoren, dass bei der Dosis letalis aber diese sekundäre Vermehrung der Gesamtzahl sich nicht an die primäre Verminderung anschliesst; offenbar genügen in diesen Fällen die dem Körper zur Verfügung stehenden Leukocytenmengen nicht und so viel das Mark auch an Zellen aus seinen Beständen auswirft bezw. neubildet, sie können nicht die Oberhand gewinnen in Form einer Leukocytose, da sie sofort infolge des Bedürfnisses des Körpers nach baktericiden Substanzen zerfallen; es bleibt so bei einer Hypoleukocytose bis zum Exitus letalis. Wir verstehen, dass in solchen Fällen das Blutbild alsdann am meisten verändert sein muss; dies war auch so in Wirklichkeit in unseren Fällen 17, 18, 28, 49, 65, 66, 67, die mir hierher zu gehören scheinen. Andere Überlegungen ähnlicher Art sind wohl auch bei den Infektionskrankheiten, die mit einer Hyperleukocytose sofort einzusetzen scheinen, am Platze. Bei Diphtherie, bei Pneumonie u. a. haben wir es dagegen meist nur mit einer reinen Toxinwirkung zu tun.

Noch niemand hat eine Pneumonie direkt im Momente des Einzuges des Giftes in den Körper (im Schüttelfrost?), der etwa dem Momente der Injektion von Bakterien in dem obigen Beispiele von Infektion zeitlich entspricht, diesbezüglich untersucht. Vielleicht findet sich auch hier, vielleicht für noch kürzere Zeit, eine Verminderung der Leukocytenzahl primär, die aber viel leichter und viel schneller in eine Vermehrung umschlagen kann[1]). Jedenfalls haben wir in unseren Fällen, wo wir schon 2, 7, 12 und 2×24 Stunden nach dem Schüttelfroste die Untersuchung ausführen konnten, das andere Desiderat, die hochgradige Schädigung des neutrophilen Blutbildes, und damit — bei einer meist schon hohen Leukocytenzahl — den Beweis eines Massenzerfalles von Leukocyten gefunden.

In den anderen Fällen von Infektionskrankheiten (Diphtherie, Anginen etc.), wo sich die Giftwirkung langsamer im Körper anhäufen wird, kann sich natürlich auch die Hyperleukocytose — bei gleichzeitigem Zerfall von Zellen — langsamer entwickeln.

---

[1]) Siehe auch diesbezüglich die Untersuchungsresultate Bohlands (in der Hauptausführung) bei Typhustoxininjektion.

Wir haben bereits ausgesprochen, dass die Reaktion des Organismus auf den Verlust bezw. die Abminderung seines Leukocytenbestandes im Blute die eine Ursache für die sich anschliessende Hyperleukocytose möglicherweise sein wird. Wir müssen uns aber nun fragen, welche Wirkung werden die durch die Vernichtung der eingedrungenen Bakterien freiwerdenden Zellgifte derselben ausüben? Sie sind sicherlich die Hauptträger der Infektion[1]; soweit sie nicht durch Antigifte der zerfallenen Leukocyten direkt unschädlich gemacht werden, werden sie erst recht auf die Vermehrung der Leukocyten von Einfluss sein, vielleicht beruht in ihrer Verschiedenheit nach Menge, Virulenz etc. bei den in Frage kommenden Infektionskrankheiten die mehr oder minder starke Reaktion der Leukocyten, so dass sich dieselben eben auch klinisch graduell unterscheiden. Aber noch eine Frage tritt auf, die nach dem Schicksale und der Wirkung der bei dem Zerfalle so kolossaler Leukocytenmassen freiwerdenden Nukleinsubstanzen. Wir wissen aus den Untersuchungen mehrerer Autoren, dass Nuklein bei Injektion zunächst eine Hypoleukocytose hervorruft, der sich dann genau so wie bei der Einspritzung von Bakterienreinkulturen eine Hyperleukocytose anschliesst.

Diese Wirkung der in unserem Falle im Blute selbst freiwerdenden Nukleine müssen wir ebenfalls berücksichtigen bei dem Zustandekommen der sekundären Hyperleukocytose.

Nebenbei bemerkt sei hier, dass sich an dieser Stelle auch manches noch über das Auftreten der sogenannten Purinbasen (speziell der Harnsäure) sagen liesse, da wir ja jetzt die Menge der freiwerdenden Nukleinsubstanzen eventuell sogar rechnerisch für jeden Moment wenigstens annähernd anzugeben im stande sein dürften, soweit natürlich neutrophile Leukocyten in Frage kommen. Vielleicht lässt sich nun die vielumstrittene Frage nach dem Zusammenhange dieser Körper mit den Umsetzungen innerhalb der weissen Blutkörperchen besser in Angriff nehmen. An dieser Stelle können wir jedoch nicht näher darauf eingehen.

Kossel[2] hat die Meinung ausgesprochen, dass die intrazelluläre Verdauung der Bakterien durch die Nukleinsäure ausgeführt wird, die von dem Zellkern separiert und in den Vakuolen der Phagocyten angesammelt wird; die Nukleinsäure töte gewisse pathogene Bakterien dadurch, dass dieselbe einen aus Eiweiss und Nukleinsäure bestehenden Niederschlag gibt. Später hat Kossel in den geformten Elementen alkalisch reagierende, eiweissähnliche Substanzen nachgewiesen, welche

---

[1]) Dabei muss vielleicht auch der Mengen Fibrinfirments gedacht werden, die ja bei dem grossen Leukocytenzerfall ebenfalls frei werden.

[2]) Archiv für Physiologie 1893, S. 164.

gleichfalls die Bakterien abtöten. So hat er aus dem Sperma von Stören ein Protamin „Sturin“ hergestellt, welches selbst in sehr schwacher Lösung auf Typhusbazillen, Staphylokokken etc. stark baktericid wirkt.

Wenn nun alle diese baktericiden Substanzen bei dem Zerfalle der Leukocyten im Blute sich ansammeln, so dürfen wir ihnen doch wohl auch einen Einfluss auf den Gang der Infektion einräumen. Sehr auffallend ist in dieser Beziehung die mehrfach von den experimentierenden Autoren angegebene Tatsache, dass, wenn Tiere in dem z. B. durch Spermin oder Nuklein hervorgerufenen Zustande der Hyperleukocytose die 3—4fache Menge der sonst tödlichen Dosis von Pneumokokken erhielten, nur geringe Krankheitserscheinungen auftreten und nur geringe Temperaturerhöhungen als Zeichen der eingetretenen Allgemeininfektion. Wir können uns dies sehr schön erklären, wenn wir annehmen, dass eben hier vorher während des Zustandes der Hypoleukocytose eine Unmasse von baktericiden Nukleinsubstanzen (Nukleinsäure) frei geworden sind und immer noch auch im Zustande der Hyperleukocytose frei werden, dabei nun aber auch infolge der starken Hyperleukocytose reichlich Leukocyten zur Disposition stehen.

Umgekehrt haben die Autoren gefunden, dass, wenn man in dem Stadium der künstlichen Hypoleukocytose die einfache Dosis letalis einspritzt, diese immer den Exitus herbeiführt. Die Erklärung ist leicht entsprechend zu gestalten.

Jacob und Golscheider[1]) erklären sich auf Grund ihrer Injektionen (am Kaninchen) von den verschiedenartigsten Stoffen den Vorgang der zunächst auftretenden Hypoleukocytose und der folgenden Hyperleukocytose so, dass die injizierte Substanz zunächst die Leukocyten in die Kapillaren der inneren Organe zurücktreibt, dass dann der allmählich in die Lymphbahnen übertretende Stoff anlockend auf die in den blutbereitenden Organen zur Abstossung bereitliegenden Leukocyten einwirkt und dass dadurch die Hyperleukocytose zu stande kommt. Jacob und Goldscheider haben auf sehr schönen Tafeln solche angeblich in die Kapillaren der Lunge getriebene Leukocyten neutrophiler Art in grosser Anzahl sehr scharf abgebildet. Wir konstatieren nur, dass diese Neutrophilen fast ausnahmslos nach ihrer Kernbeschaffenheit ganz jugendliche Elemente sind (meist nur Klasse 1 und 2), genau so, wie es unsere Untersuchungsresultate bei den Infektionskrankheiten und die darauf aufgebauten Deduktionen verlangen. Hätten wir es nur mit chemotaktisch in die Kapillaren geschafften Neutrophilen zu tun, so müssten wir doch auch die im normalen Blute überwiegenden Klassen 3 und 4 hier überwiegen sehen;

[1]) „Über die Variationen der Leukocytose, Zeitschr. für klin. Med. 25. Bd.; 1894. S. 373.

dass dem nicht so ist, spricht schon dafür, dass wir es hier mit einer Chemotaxis im Sinne der Autoren keinesfalls zu tun haben werden, und dass wir auch sonst überall im Blute die gleichen jugendlichen Zellen anzutreffen gewärtig sein müssen.

Schliesslich wirft sich noch die Frage auf, warum wohl die jugendlichen neutrophilen Zellen, die doch oft in so enormer Zahl und durch so lange Dauer vorhanden sind, so ganz wenig in dem Kampfe des Organismus gegen den eingedrungenen Feind zu leisten vermögen? Es wird wohl keine andere Auffassung zulässig sein als die, dass sie eben noch nicht wie die gereiften Zellen im stande sind, die benötigten Antistoffe zu produzieren, und dass darum kein Grund für sie zum weiteren Zerfall vorliegt; das begreifen wir aber fernerhin sehr wohl, dass, je mehr neutrophile jugendliche Zellen im Blute kreisen, desto mehr auch hier solche zu älteren ausreifen, die dann sofort direkt von dem Körper zur Hilfeleistung an Ort und Stelle in Anspruch genommen werden können.

Wir könnten uns auch so die Notwendigkeit der Hyperleukocytose vorstellen, dass, je jugendlicher die neutrophilen Zellen sind, sie auch um so weniger Schutzstoffe zu produzieren im stande sein werden; je weniger aber die einzelne Zelle an Schutzstoffen zu stellen vermag, desto mehr Exemplare, um einen gewissen Effekt zu erreichen, disponibel sein müssen. —

19. Dringend zu verlangen sind Paralleluntersuchungen am Knochenmark, um einen Einblick in die Fabrikationsgeheimnisse bei dieser die heutige moderne Forschung bewegenden Leukocytenlehre zu gewinnen. Sie müssen genau so ausgeführt werden, wie wir bereits Untersuchungen von Muir[1]) und Rubinstein[2]) besitzen; nur wäre eine gleichzeitige Kontrolle des Blutes nach unsere Methode zu verlangen.

20. Nach völligem Ablauf der Infektionskrankheiten und bei Rückkehr des neutrophilen Blutbildes zur Norm hat es sich in verschiedenen Fällen gezeigt, dass zunächst gewissermassen eine Überreifung der Zellen eintreten kann, indem das Blutbild besonders weit nach rechts rückt; dann aber erfolgt meist wieder eine Schwankung nach links und so ergibt sich denn die Beobachtung, dass das durch den Infektionsprozess schwer geschädigt gewesene neutrophile Blutbild nachher unter leichten Balancebewegungen seinem alten Gleichgewichte wieder zustrebt.

21. Nachdem wir gefunden haben, dass bei den meisten Infektionsprozessen des Menschen die Leukocyten, und speziell wie die neu-

1) On the relations of the bone — marrow to leucocyte produktion and leukocytosis. Journ. of path. and. bact. 1901. Februar.

2) Über die Veränderungen des Knochenmarkes bei Leukocytosis. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. 42. 1901. S. 161.

trophilen Leukocyten beteiligt sind, verlohnt es sich vielleicht, der Frage nach dem Schicksale der Leukocyten des Blutes unter gewöhnlichen Bedingungen noch einige Aufmerksamkeit zu schenken. Wir exemplifizieren dabei natürlich wieder nur auf die neutrophilen weissen Blutkörperchen.

Wenn wir in unseren Untersuchungen gesehen haben, wie die neutrophilen Leukocyten in Massen zerfallen und morphologisch in Anbetracht der kolossalen Mengen geradezu spurlos aus dem Blutbilde verschwinden, so liegt doch der Schluss gewiss sehr nahe, dass dieser Vorgang auch unter normalen Verhältnissen tagtäglich im Blute des Gesunden bis zu einem gewissen Grade, d. h. eben in normalen Grenzen vor sich gehen wird; d. h. es werden immer die älteren Zellen in entsprechender Menge dem Zerfall anheimfallen und ihre (Schutz- und anderen) Produkte in die Säftemasse abgeben.

Der Körper ist ja ohne Zweifel tagtäglich einer Unmasse von Angriffen ausgesetzt. Vielleicht spielen auch Nährstoffe und Stoffwechselprodukte hier eine nicht unbedeutende Rolle.

An die alltäglich sich abspielenden Begebenheiten ist oder hat sich der Organismus augenscheinlich gewöhnt, er hat sozusagen eine erworbene Immunität dafür und er braucht sich und sein neutrophiles Leukocytenbild deswegen nicht zu derangieren.

Ob die natürliche und die erworbene Bakterienimmunität und die natürliche und erworbene Toxinimmunität in ähnlichem Sinne aufzufassen sind, werden sehr einfache Versuche, die wir weiterhin anzustellen gedenken, lehren müssen.

Kommt aber ein Infektionsprozess über den Organismus, bezüglich dessen seine tagtäglich produzierten Schutzstoffe versagen, so kommt es zu einer Störung des Gleichgewichtes im neutrophilen Leukocytenbild etc.; erst wenn die neutrophilen Leukocyten (auf die wir uns immer zunächst zu beziehen haben) die Oberhand gewinnen, d. h. mit der Rückkehr ihrer normalen morphologischen Eigenschaften auch die Fähigkeit erworben haben, die Antistoffe, die ihnen bis dahin ermangelten zu produzieren, tritt die Genesung ein, nicht eher. Diese Eigenschaft der im länger oder kürzer dauernden Kampfe erworbene Antikörperproduktion wird aber den Leukocyten bezw. den anderen in Betracht kommenden Zellgattungen nunmehr längere Zeit verbleiben und es dürfte die so erworbene Immunität kaum eine einfachere Erklärung finden können.

Es wird nun darauf ankommen, wie lange diese Eigenschaft den Leukocyten etc. verbleibt; je nach der Dauer werden wir es mit einer kürzer oder länger anhaltenden Immunität zu tun haben.

Die natürliche Immunität müssten wir in diesem Sinne dann als eine von vielen Generationen erworbene und darum konstant sich erhaltende, täglich noch mehr sich festigende Eigenschaft der Leuko-

cyten oder anderer bei der betreffenden Infektion gerade in Frage stehender Zellkomplexe bezeichnen.

Die Dauer der erworbenen Immunität lässt sich durch die entsprechenden Versuche z. B. beim Typhus durch die Anstellung der Gruber-Vidalschen Reaktion genau kontrollieren; wir müssen uns aber bei solchen Feststellungon nach unseren Ausführungen sofort dabei sagen, dass wir hier für die Dauer einer erworbenen Immunität keine bestimmten Grenzen werden aufstellen können, denn ihre Ausbildung wird zu sehr von individuellen Eigenschaften des befallenen Organismus sowohl als des Infektions- oder Intoxikationserregers abhängig sein.

Wenn wir früher vermuteten, das Leukocytenbild werde sich nach Überstehen einer Infektionskrankheit mit der erworbenen Immunität gegen dieselbe ändern, so müssen wir dies jetzt wohl dahin abändern, dass sich das Leukocytenbild nicht anders morphologisch zu gestalten brauchen wird, dass aber die Funktion der Leukocyten einen Zuwachs erhalten haben muss.

Im weiteren Ausbau dieser Ideen dürften wir fernerhin auch besser verstehen, warum alle möglichen Einflüsse von aussen den Körper abzuhärten vermögen, wie wir uns ausdrücken, und warum ein Körper, der diesen Einflüssen sich nicht aussetzt, „verweichlicht", d. h. allen möglichen Schädigungen, Infektionen etc. zugänglicher wird. Im Urgrunde müssen wir dafür nach unseren soeben entwickelten Ansichten die Fähigkeit der in Betracht kommenden Zellarten des Körpers, die entsprechenden Schutzstoffe zu produzieren, verantwortlich machen; in dem Falle der Abhärtung und Widerstandsfähigkeit des Organismus sind eben dieselben in beständiger Übung geblieben, beziehungsweise noch in ihrer Leistungsfähigkeit erhöht worden, im anderen Falle nicht; ja ein Teil der bereits früher erworbenen, wie wir nun wohl annehmen dürfen, oft recht kurzdauernden Funktionen, Antistoffe zu produzieren, ist in dieser Zeit geradezu abhanden gekommen aus Mangel an Gelegenheit, dieselben zu verwerten und bei der Verwertung zu kräftigen.

Wir haben oben erwähnt, dass eventuell auch Nährstoffe und Stoffwechselprodukte von Einfluss auf die Funktion der Leukocyten sein können. Hierher gehört wohl auch das in neuerer Zeit so ausgiebig bearbeitete Kapitel der Präzipitin- etc. Bildung. Ob wir bei dieser morphologische Veränderungen an den weissen Blutkörperchen, speziell an den neutrophilen Leukocyten auffinden werden, wird wiederum der einfache Versuch zu lehren im stande sein. Nach den vorliegenden Angaben erscheint es mir sehr wahrscheinlich. Wir werden auch darauf bei späterer Gelegenheit zu kommen haben.

Im folgenden liegt es uns nun ob, die bei den einzelnen Infektionskrankheiten in dieser Arbeit aufgefundenen speziellen Verände-

rungen des neutrophilen Blutbildes so kurz als möglich zusammenzustellen; sie konnten natürlich in den bisherigen, für die Gesamtheit der Infektionskrankheiten geltenden Ausführungen allgemeiner Art nicht immer speziell angeführt werden, obwohl sie denselben zu Grunde liegen.

Was die Leukocytenvermehrung bei der Verdauung und nach kalten Bädern anlangt, deren Prüfung in dieser Arbeit den Untersuchungen bei den Infektionskrankheiten vorausgeschickt ist, so ist dieselbe kurz als eine Isohypercytose zu bezeichnen, d. h. eine irgendwie eingreifende Veränderung des neutrophilen Blutbildes ist durch sie nicht bedingt; der Mehrbedarf an Zellen kann ohne Schwierigkeit aus den normalerweise zur Verfügung stehenden gleichwertigen Reservemitteln gedeckt werden.

I. Croupöse Pneumonie.

Im neutrophilen Blutbilde bei der croupösen Lungenentzündung sind die allergrössten Verschiedenheiten und Variationen aufzufinden, wie es sonst bei keiner zweiten Infektionskrankheit der Fall ist. Ganz entsprechend ist dieser Befund der durch die klinische Beobachtung bekannten Tatsache, dass jede Pneumonie ihre Besonderheiten hat und dass bei verschiedenen Fällen Entwickelung und Verlauf nach den verschiedensten Richtungen in schärfstem Kontrast zueinander stehen können. Aus diesem Grunde sind auch die bisher von den Autoren bei der Pneumonie erhobenen Blutbefunde in ihrer oft diametralen Gegensätzlichkeit begreiflich.

a) Pneumonien gewöhnlichen Verlaufes.

Sofort mit Einzug des pneumonischen Giftes nach dem initialen Schüttelfroste finden wir das neutrophile Blutbild in manchen Fällen am stärksten verändert; die Veränderung ist oft unabhängig davon, ob eine Infiltration zunächst nachweisbar ist oder nicht; eine zweitstärkste Schädigung findet sich in der kritischen bezw. postkritischen Zeit; mit diesen stärksten Schädigungen ist gewöhnlich auch das gehäuftere Auftreten von Myelocyten verbunden, die jedoch auch sonst im ganzen Verlaufe und besonders zahlreich bei schweren Fällen anzutreffen sind. Die besonders starke Schädigung in diesen Zeitpunkten ist dann immer auch aus den anderen Abteilungen der Blutbildtabelle erkennbar. Neu hinzukommende (ev. mit neuem Frost) Pneumonien oder Ausbreitungen des Prozesses oder sonstige Komplikationen bedingen ebenfalls eine weitere Steigerung der Schädigung des neutrophilen Blutbildes. Mit Eintritt der Krisis kann wie mit einem Schlage auch das Blutbild und die Leukocytenzahl zur Norm zurückkehren, dann haben wir auch eine entsprechend rasche Aufsaugung des Exsudates; in anderen entgegen-

gesetzten Fällen finden wir eine sogar länger andauernde postkritische, sich noch steigernde Schädigung des neutrophilen Blutbildes, die um so stärker ist, wenn gleichzeitig die Gesamtleukocytenzahl fällt. In wieder anderen Fällen findet mit eintretender mehr lytischer Entfieberung das Blutbild langsam seine Rückkehr zur Norm, ohne nachher noch einen Kulminationspunkt zu erreichen; parallel bewegt sich auch dann die Leukocytenzahl in langsamem Abfalle zurück. In anderen Fällen, und das sind offenbar die allerschwersten, setzt mit dem Schüttelfrost eine sehr starke Leukocytose ein mit stark verändertem Blutbild. Im Verlauf bis zur Krise nimmt nun beides rapid zu: die Schädigung des neutrophilen Blutbildes sowohl als die Verringerung der Gesamtleukocytenzahl. In unserem diesbezüglichen Falle erfolgte dann ein postkritischer Exitus letalis durch Fragmentatio myocardii.

Wir müssen somit die Einräumung machen, dass wir uns hier einem Spiel der Natur gegenüber befinden, das durchaus noch der Erforschung bedarf; im wesentlichen sind es jedoch die Zustände der Anisohypercytose und der Anisonormocytose, die uns entgegentreten; in einem Falle haben wir es auch einmal mit einer Anisohypocytose zu tun gehabt.

Der Blutbefund ist zwar sehr wichtig, aber nicht ausschlaggebend für die Prognose der Pneumonie; besonders ist dies der Fall bei älteren Leuten, wo es viel auf die Widerstandsfähigkeit der übrigen Organe ankommt.

Nach unseren obigen diesbezüglichen Ausführungen verstehen wir jetzt auch, warum eine Pneumonie mit Anisohypocytose eine besonders ungünstige Prognose abgibt.

Der umgekehrte Schluss, dass etwa alle tödlichen Fälle von Pneumonie Anisohypocytose aufweisen, wäre aber ein ganz falscher und schon daraus folgt der andere Schluss als selbstverständlich, dass eben in den Fällen der Anisohypocytose ein ganz besonderer Grund vorliegen muss; dieser wurde aber oben bereits erörtert.

b) Pneumonien mit atypischem Verlauf.

Mit der verzögerten Resolution der Pneumonie geht Hand in Hand oder für dieselbe ist wohl zum guten Teil die Ursache in dem Verhalten der neutrophilen Leukocyten zu suchen. Wir unterscheiden Fälle, wo überhaupt keine Resolution eintritt, wo es vielmehr zur Organisation des pneumonischen Exsudates und Karnifikation der Lunge kommt und Fälle, wo die Resorption zwar ebenfalls sehr lange ansteht, aber schliesslich doch noch erfolgt.

In den ersteren Fällen fanden wir eine starke Anisonormocytose und Anisohypocytose von Monate langer Dauer; mit der kompletten

Karnifikation und Schrumpfung der Lunge trat sehr langsam eine Rückwärtsbewegung des neutrophilen Blutbildes auf.

In den Fällen der zweiten Art dagegen fanden wir während der ganzen Dauer des zwar langsam aber sich doch resorbierenden Exsudates überhaupt keine wesentliche Veränderung des neutrophilen Blutbildes.

Schliesslich ist noch des Verhaltens der Neutrophilen bei den von uns genau beobachteten beiden Fällen „eintägiger" Pneumonie zu gedenken, das uns in nicht minder hohem Grade wie die anderen Befunde überrascht.

In dem $^3/_4$ tägigen Pneumoniefalle haben wir es zu Beginn mit einer mässigen Anisohypercytose zu tun, die dann in eine Anisonormocytose übergeht und so lange noch anhält.

In dem 4 stündigen Pneumoniefalle finden wir vollends gar zu Beginn eine Anisohypocytose, bei der das neutrophile Blutbild nur schwach geschädigt ist; rasch mit einer einzigen Schwankung ist das Blutbild aber alsdann fast zur Norm zurückgekehrt und hält sich noch längere Zeit dicht an der oberen Grenze des Normalen. Es lag also zunächst eine Anisohypocytose leichten Grades vor, die dann in eine Normocytose, die an der Grenze zur Anisonormocytose steht, übergeht.

II. Typhus abdominalis.

Im Abdominaltyphus haben wir den Hauptvertreter der Anisonormocytose und Anisohypocytose kennen zu lernen. Bei Beginn der Erkrankung ist die Schädigung des neutrophilen Blutbildes am stärksten und langsam strebt es im umgekehrten Verhältnisse als der klinische Verlauf seiner Norm wieder zu. Die stärkste Schädigung des neutrophilen Blutbildes fällt deswegen nie zusammen mit der nach den Mischungsverhältnissen sich ergebenden niedrigsten absoluten Zahl. Wenn es sich bestätigt (Naegeli), dass der Abdominaltyphus mit einer leichten Leukocytose einsetzt, so müssen wir nach den Erfahrungen bei einem unserer Fälle, der ebenfalls früh zur Beobachtung kam und am Anfang noch einige Tage völlig normale Zahlen aufwies, für diese den Zustand der Anisohypercytose vindizieren. Trotz der schwersten Schädigung des neutrophilen Blutbildes finden sich in unkomplizierten Fällen nur selten reine Myelocyten. Je schwerer die Infektion, desto schwerer ist auch die Alteration des neutrophilen Blutbildes; auch Komplikationen treiben das Blutbild mehr in die Höhe.

Eine Reihe von anderen Konstatierungen wird erst nach einer grösseren Anzahl von Beobachtungen verallgemeinert werden können wie Beziehungen zum Eintritt der Gruber-Vidalschen Reaktion, zum Fieberabfall, bei auftretenden Rezidiven.

III. Anginen.

In unseren Fällen von Angina catarrhalis acuta und follicularis finden wir nur eine graduelle Verschiedenheit vor; bei beiden findet sich eine Anisohypercytose von nur kurzer Dauer; bei der Angina follicularis ist das neutrophile Blutbild etwas stärker affiziert, aber immerhin noch relativ schwach; wir finden hier der Zahl nach eine ziemliche Vermehrung der Leukocyten, dem Blutbilde nach eine nur geringe Alteration, also die Verhältnisse, die wir schon theoretisch als die günstigsten bezeichnen mussten. Wir sehen auch dementsprechend die Infektionskrankheit rasch und günstig verlaufen.

In dem Falle von Angina necrotica sehen wir, wenn wir die erste Zählung, der eine Diphtherieheilseruminjektion kurz vorausging, unberücksichtigt lassen, das Verhältnis schon bedeutend ungünstiger; wir haben nur eine mässige Leukocytenverminderung andauernd; das neutrophile Blutbild ist aber schwerstens verändert; es bestand also eine Anisohypercytose zu Beginn, die zuletzt beim Austritt fast in eine Isohypercytose übergegangen war. Auffallend lange und hartnäckig erwies sich der Verlauf.

IV. Diphtherie.

Wir haben in unseren drei tödlichen Fällen zwei Verlaufsweisen kennen gelernt. Bei der einen handelte es sich um eine Anisohypercytose schwerster Art: starke Vermehrung der weissen Blutkörperchen und noch stärkere Schädigung des Blutbildes.

Bei der anderen handelte es sich um eine Anisohypocytose mit ebenfalls schwerster Alteration des neutrophilen Blutbildes.

Beide Verlaufsweisen führten zum Exitus letalis. Wir können uns die grosse Differenz in der Zahl der Leukocyten nur dadurch erklären, dass eben in dem Falle der Anisohypocytose, worauf auch die klinische Beobachtung und das Sektionsresultat hinwies, ein komplizierender und zwar das Blut direkt infizierender septischer Prozess dazugetreten war. Wir kommen so immer wieder von selbst zu den Schlüssen hinaus, die wir oben bereits aufgestellt haben.

V. Gelenkrheumatismus.

In lebhaftem Kontrast zu dem klinischen Bilde des akuten Gelenkrheumatismus, das oft eine beträchtliche Schwere aufweist (Endokarditis etc.) finden wir hier neben einer nur relativ geringen bis mässigen Vermehrung der weissen Blutkörperchen ein fast gar nicht oder nur in den ersten Tagen ganz schwach verändertes neutrophiles Blutbild.

im wesentlichen also die Form der Isohypercytose. Die Rezidive sind meist nur von einem Wiederansteigen der Leukocytengesamtzahl begleitet; das neutrophile Blutbild bleibt darum so gut wie unbekümmert; nur äusserst langsam verschiebt sich dasselbe in unseren Fällen von seiner oberen normalen Grenze nach rechts.

Es gilt dies alles für unsere akut einsetzenden Fälle, die dann nach mehrmonatlichem Verlaufe mit kleineren und grösseren Rezidiven mit Herzfehler entlassen wurden.

Wir kommen zu dem sonderbaren Resultate, dass der akute Gelenkrheumatismus in bezug auf seinen Einfluss auf das Korps der neutrophilen Leukocyten mit zu den leichtesten der uns bekannten Infektionskrankheiten gehört.

VI. Skorbut.

Unser Fall von tödlichem Skorbut bot eine schwerste Anisohypocytose dar mit der niedrigsten absoluten Zahl von Leukocyten, die uns bis auf den heutigen Tag überhaupt aufgestossen ist.

VII. Varizellen.

Nach unseren zwei ersten Fällen erscheint es sicher, dass die Varizellen mit einer Verminderung der Gesamtleukocytenzahl einhergehen, wenn auch von unbedeutender Art. Ganz bedeutend dagegen ist die Schädigung des neutrophilen Blutbildes, die mit dem gewöhnlich so ganz harmlosen Verlaufe aufs lebhafteste kontrastiert. Die Gesamtzahl der Leukocyten geht nur langsam zur Norm zurück, ebenso das neutrophile Blutbild. Wir verzeichnen somit anfangs eine Anisohypocytose, später eine Anisonormocytose, die dann zur Normocytose übergeht. Auch hier steht die völlige Rückkehr zur Norm viel länger aus, als wir bei dem anscheinend so unbedeutenden Krankheitsprozesse erwartet hätten.

VIII. Masern.

Die Leukocytenzahl, sowie das Mischungsverhältnis der neutrophilen Leukocyten vermag auch bei den Masern durchaus keinen Aufschluss über die wirkliche Schädigung des neutrophilen Blutbildes zu geben. Proportional der Schwere des Falles wurde gefunden:

a) Der Grad der Verminderung der Leukocytengesamtzahl und die Andauer derselben, insoferne als bei leichten Fällen nur ein oder zwei Tage lang eine Verminderung sich fand, bei schweren Fällen dagegen durch entsprechend längere Zeit.

b) Die graduelle Schädigung des neutrophilen Blutbildes, die also bei leichten Fällen eine geringere war als bei schweren; auf der Höhe des Exanthems fand sich in allen Fällen die schwerste Alteration.

c) Die Rückkehr des neutrophilen Blutbildes zur Norm, die bei leichten Fällen rascher als bei den schweren erfolgte. — Für beide, für leichte wie für schwere Fälle, trifft aber zu, dass die neutrophile Blutbildveränderung selbst im Vergleich zu der relativen Leichtigkeit und Ungefährlichkeit der Masernerkrankung, wie es gewöhnlich der Fall ist, eine umgekehrt proportional schwere ist, und ferner ist bei allen Fällen zu konstatieren, dass die Erholung des neutrophilen Blutbildes nur sehr langsam vor sich geht, um so langsamer, je relativ schwerer der Erkrankungsfall war. Der Patient fühlt sich wieder vollkommen genesen, Fieber besteht seit Tagen nicht mehr und doch ist das Blutbild noch nicht völlig zur Norm zurückgekehrt.

Es ist also zu Beginn der Erkrankung eine Anisohypocytose immer zu verzeichnen, die auf der Höhe des Exanthems am ausgesprochensten und bestimmt in ihrer Schwere durch die Schwere des Falles ist; sie geht dann in eine noch längere Zeit anhaltende Anisonormocytose über.

Mit unserem Begriffe der Rekonvaleszenz bei Masern deckt sich dieser Befund nach Überstehung der Masern ganz gut, denn es gilt als eine allgemeine Erfahrungstatsache, dass man Kinder, die eben Masern überstanden haben, noch einige Zeit besonders gut in Schutz nehmen muss, da sie leicht zu Nachkrankheiten disponiert sind; wir könnten, wenn wir wollten, diese neutrophile Blutbildveränderung in ihrer länger anhaltenden Dauer mit dafür verantwortlich machen.

In einem unserer Fälle konnten wir den Eintritt einer hinzukommenden Otitis media suppurativa beobachten und dabei so recht die ganz anders geartete Natur der Giftwirkung dieser Erkrankung beurteilen. Es ist offenbar bei der Einwirkung dieses Giftes ein ganz anderer Antrieb für die neutrophilen Leukocyten im Marke zur Auswanderung gegeben, die Gesamtzahl steigt rasch in die Höhe und entwickelt sich zur Hypercytose, vielleicht gerade deswegen, weil, wie wir nun aus dem neutrophilen Blutbilde erfahren, im Blute ein viel stärkerer Vernichtungsprozess und darum grösserer Bedarf an Zellen entsteht; denn es finden sich plötzlich M- und W-Zellen in einer Zahl, wie bei keinem aller unserer Masernfälle überhaupt zu irgend welcher Zeit der Erkrankung. Genau dieselbe Überlegung, wie sie in der Ausführung im Anschlusse an den Fall 45 angestellt wurde, wäre übrigens auch hier am Platze.

IX. Parotitis epidemica (Mumps).

Wir fanden in unseren Fällen auf der Höhe der Anschwellung eine normale bis subnormale Leukocytenzahl, die in jedem Falle, mochte

er nun mit Orchitis sich komplizieren oder nicht, mit der Abschwellung der Parotiden konstant in eine Vermehrung der Leukocytenzahl umschlug. Im Gegensatz zu der Leichtigkeit wenigstens der unkomplizierten Fälle steht wiederum die ausserordentlich schwere Schädigung des neutrophilen Blutbildes, die sich ebenfalls nur langsam zurückbildet.

Eine hinzutretende Orchitis verschlimmerte das Blutbild in einem unserer Fälle ausserordentlich und zwar trat dabei der Höhepunkt der Verschlimmerung eigentlich erst nach Ablauf des orchitischen Prozesses auf.

In unkompliziert verlaufenden Fällen verzeichnen wir demnach bei Mumps zu Beginn eine Anisonormocytose bezw. Anisohypocytose mit besonderer Schädigung des Blutbildes, später eine Anisohypercytose, die dann zur Normocytose übergeht.

Bei Komplikation mit Orchitis trat eine Anisohypercytose auf, mit bis zur Heilung sich steigernder Schädigung des neutrophilen Blutbildes.

X. Erysipelas.

Auch wir fanden beim Erysipel nur relativ geringe Steigerung der Leukocytengesamtzahl, dagegen erwies sich das neutrophile Blutbild wenigstens zu Anfang ziemlich schwer verändert. Wir verzeichnen beim einfachen Erysipel somit eine Anisohypercytose verschiedenen Grades — je nach der Schwere des Einzelfalles —, die dann langsam zur Norm mit so ziemlich parallelem Verlauf von Abfall der Leukocytenzahl und Besserung des Blutbildes zurückkehrt.

In einem letalen Falle von gangränösem Erysipel mit Sepsis wurde eine Anisonormocytose aufgefunden.

XI. a)

Die beiden Fälle von Peritonsillitis phlegmonosa zeigten Anisohypercytose bei mässiger Vermehrung der Leukocytenzahl.

Bei Meningitis suppurativa fand sich eine Anisohypercytose mit sehr unbedeutender Vermehrung der Leukocytenzahl, dafür aber schwerer Schädigung des neutrophilen Blutbildes.

Direkt nach septischem Schüttelfrost im Puerperium bei Schenkelvenenthrombose trat eine mässige Leukocytose mit ebenfalls nur mässiger Schädigung des neutrophilen Blutbildes ein.

Ein Fall von schwerster Phlegmone mit Schultergelenkvereiterung wies eine Anisohypocytose auf, wobei die schwerste Schädigung des neutrophilen Blutbildes von allen in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung gekommenen Fällen verzeichnet wurde.

Was nun die übrigen Fälle anlangt, die hauptsächlich die chronischen Eiterungen betreffen, so sind die Verhältnisse bedeutend komplizierter; die in der Ausführung gemachten ausführlichen Auseinandersetzungen eignen sich kaum zur kurzen Zusammenfassung, überhaupt muss noch bezüglich vieler anderer Punkte, die von grosser Wichtigkeit sind und dort in longum et latum behandelt wurden, bei diesem Kapitel und auch beim folgenden der Perityphlitis auf die Hauptausführung nachdrücklich verwiesen werden.

Wie der Umfang dieser unserer Schlussübersicht bis jetzt schon zur Genüge beweist, ist es schon bei den noch relativ einfachen Verhältnissen der bereits rekapitulierten Infektionskrankheiten infolge der vielen Details nicht möglich gewesen eine sehr kurze Fassung zu gewinnen; dabei sind aber immer noch eine Reihe von ebenfalls nicht unwichtigen Punkten weggelassen worden.

b) Perityphlitis.

Wie aus unserer ausführlichen Zusammenstellung aller Untersuchungsresultate der Autoren, wobei besonders die für unsere Zwecke massgebenden Punkte hervorgehoben wurden, hervorgeht, kann kein Zweifel mehr bestehen, dass die Curschmannschen Sätze zwar für die Mehrzahl der Fälle zutreffen, dass sie aber in einer anderen nicht unbedeutenden Zahl sich als nicht verwertbar erweisen. Es ist erwiesen, dass oft zu Beginn und gerade die allerschwersten Fälle ohne oder mit nur geringgradiger Leukocytose einhergehen können; es ist ferner erwiesen, dass umgekehrt in chronisch verlaufenden Fällen selbst die grössten Eiterherde keine besondere Leukocytose aufzuweisen brauchen.

Für die erste Sorte von Eventualitäten haben wir uns bemüht, die Fälle komplett anzuführen, für die letztere Klasse konnten wir den in der Literatur bereits niedergelegten einige selbst beobachtete hinzufügen. Es war auch der Beweis zu erbringen, dass in Fällen von akutem bis subakutem Verlauf, die ganz den Curschmannschen entsprachen, sich bei der Operation stinkender Eiter vorfand, aber doch eine Leukocytenzahl von 20000 und darüber nicht im entferntesten erreicht wurde.

Nach allen diesen Ausnahmen, die zahlreich sind, erscheint mir die praktische Verwertung die grösste Vorsicht zu erheischen, beziehungsweise bei der grossen Verantwortung, die man mit Vornahme oder Nichtvornahme der Operation auf sich lädt, kaum zu empfehlen zu sein.

Unsere Aufgabe liegt nun darin, an Hand unserer Fälle und des jetzt mit unserer Untersuchungsmethode zu gewinnenden tieferen Einblickes in das Zellleben der Hauptklasse der Leukocyten, die ja bei dieser Form der Leukocytose fast allein beteiligt ist, zu versuchen, einer Lösung

der ganzen Frage durch Analyse des neutrophilen Blutbildes näher zu treten. Bei dem aktuellen Interesse, das dieses Kapitel beansprucht und der Kompliziertheit der Materie, die genau dem komplizierten Verhalten der Perityphlitisfälle entspricht, kann dies nicht mit wenigen Worten geschehen.

Bei den beiden Fällen von Perityphlitis serosa, die zur völligen Ausheilung kamen, handelte es sich um sehr schwache Vermehrung der Leukocytenzahl und um geringe Schädigung des neutrophilen Blutbefundes, also um eine nach den beiden in Betracht kommenden Richtungen leichte Anisohypercytose.

Wir dürfen uns das Zustandekommen wohl so erklären, dass es nur zu einer unbedeutenden Resorption von Toxinen gelegentlich der leichten Entzündungsvorgänge gekommen ist. Das Blutbild kehrt offenbar, in demselben Sinne wie z. B. bei der Angina katarrhalis verändert, ebenso rasch wie dort parallel mit der Gesamtleukocytenzahl zur Norm zurück.

Wir werden also in diesen gutartigen Fällen eine normale oder nur wenig gesteigerte Leukocytengesamtzahl und ein un- oder nur sehr wenig nach links verschobenes Blutbild künftig zu erwarten haben. Es ist dies deswegen sehr wichtig, weil wir auch andere, aber äusserst schwere Fälle mit Gangrän des Wurmfortsatzes kennen gelernt haben, die gleichfalls ohne oder nur mit einer ganz geringgradigen Leukocytenvermehrung einhergehen, aber als septische, foudroyant verlaufende Fälle raschest zum tödlichen Ausgange führen. So gut wie sicher dürfen wir aber dann für diese Fälle nach unseren vielen Erfahrungen in ähnlichen Fällen septischer Natur im Gegensatze zu den leichten Fällen von Perityphlitis serosa eine sehr schwere Schädigung des neutrophilen Blutbildes annehmen und verlangen; es wird also, ganz abgesehen von dem klinischen Bilde auf dem Gebiete des Blutes, doch ein sicherer Entscheid zu treffen sein, allerdings nicht mit Hilfe der Leukocytengesamtzahl, sondern nur durch die Beschaffenheit des neutrophilen Blutbildes.

Ein anderes Verhalten findet sich in unseren Fällen 59 und 60, die beide beim ersten Rezidiv zur Operation kamen und bei welchen beiden sich stinkender Eiter vorfand. Es kann mit der grösstmöglichen Sicherheit nach dem Befunde bei der Operation die Eiterbildung schon als mit dem ersten Beginn der Erkrankung einsetzend angenommen werden.

In dem einen Falle warteten wir das Steigen der Leukocytengesamtzahl gar nicht ab, da wir nach klinischen Erfahrungen und Symptomen die Überzeugung von der Anwesenheit von Eiter gewonnen hatten.

Wenn aber sogar bei einer Zahl von 13000 stinkender Eiter in grösserer Menge vorhanden sein kann, der doch unter allen Umständen

eine sofortige Entleerung erheischt, so würden wir uns gewiss eines Kunstfehlers schuldig machen, wollten wir noch länger an einem Kriterium für die Zeit der Operation uns klammern, das als solches keine durchgreifende Berechtigung verdient.

Wir sind aber überzeugt, dass in diesem Falle beim Zuwarten in den nächsten Tagen die Leukocytengesamtzahl doch die obligate Höhe erreicht hätte, wie wir sie in der Tat in dem zweiten Falle (60), der etwas länger hinausgeschoben wurde, auffanden. Die rapide Steigerung der Gesamtzahl ist in diesem zweiten Falle sehr schön ausgesprochen.

Was nun das neutrophile Blutbild anlangt, so sehen wir in beiden Fällen dasselbe keineswegs etwa mit der Steigerung der Leukocytengesamtzahl gegen den Operationszeitpunkt zu sich schwer verändern, wie wir es nach unseren bisherigen Erfahrungen am ehesten erwartet hätten; Die schwerste Veränderung ist und bleibt vielmehr die ganz zu Beginn der Erkrankung zu verzeichnen gewesene; wir sehen das neutrophile Blutbild ganz im Gegensatz trotz der in die Höhe schnellenden Zahl qualitativ sogar verbessert.

Die Erklärung scheint auf der Hand zu liegen: zu Beginn des Prozesses, wo wahrscheinlich die Perforation schon erfolgte, und wo der Abschluss der Gifte gegen den Körper nur ein sehr mangelhafter sein konnte, ist eben die Möglichkeit der Infektion des Körpers die grösste; es kann sich um stärkere Toxinresorption handeln; einen solchen Fall haben wir hier wahrscheinlich im Fall 60 voraus, weil wir bei mässiger Schädigung des neutrophilen Blutbildes die ziemlich hohe Zahl von 18200 Leukocyten vorfinden; oder es handelt sich auch um Übertritt von Bakterien selbst in die Säftemasse und zwar in grossen Mengen. Diese Fälle haben wir oben bereits kennen gelernt und erledigt; oder es handelt sich um eine gemischte Wirkung beider Momente, vielleicht müssen wir Fall 59 hierher stellen, der trotz initialen Schüttelfrostes und starker Schädigung des neutrophilen Blutbildes nur 8800 Leukocyten aufwies.

Die mit Eiterung von Anfang an einhergehenden Fälle von Perityphlitis weisen also im Gegensatze zu der Perityphlitis fibrinosa eine ungleich stärkere Beteiligung des neutrophilen Blutbildes zu Beginn auf, sie können aber ebensogut von einer höheren als einer die Norm nur wenig überschreitenden Leukocytenzahl begleitet sein. Bei den sich später entwickelnden Rezidiven bezw. bei fortschreitender grösserer Abszessbildung kommt es nur mehr zu einer Steigeruug der Leukocytenzahl allein.

Wie sich das Blutbild in denjenigen Fällen verhält, die pathologisch-anatomisch als eine Perityphlitis serosa beginnen und dann später doch noch in Rezidiven zu Perforationsabszessen führen, werden wir bei dem Mangel der Möglichkeit, den ersteren Vorgang in vivo mit Sicherheit zu diagnostizieren, kaum je sicher erschliessen können.

Ein weiterer Punkt erscheint ebenfalls wichtig. Wir sind überrascht, das neutrophile Blutbild in den Fällen 59 und 60 trotz der Anwesenheit von Eiter im Körper sich immer mehr verbessernd anzutreffen; selbst noch einige Stunden vor der Operation, bei einer starken Leukocytenvermehrung (27600), finden wir in dem Fall 60 ein fast so gut wie normales neutrophiles Blutbild, also eine Isohypercytose in der schönsten Form. Wir sind daher zu dem Schlusse gezwungen, 1. dass die Bedingungen für eine Schädigung des neutrophilen Blutbildes mangelten — vielleicht infolge der guten Abkapselung und infolge des dadurch geringeren Giftübertrittes ins Blut —, und 2. dass die Ursachen für die Leukocytenvermehrung immer stärker sich entwickelten — vielleicht zum Teile infolge raschester Eiteransammlung.

Jedenfalls geht aus diesen Fällen und auch aus den folgenden, wie auch schon aus früheren, hervor, dass eine getrennte Einwirkung nach diesen beiden Richtungen auf die weissen Blutkörperchen hier vorkommt, wenn schon wir gewöhnlich die Kombination beider Vorgänge anzutreffen in der Lage sein dürften.

Repräsentanten einer dritten Sorte von Perityphlitisfällen bilden die beiden Fälle 61 und 62. Es sind dies zwei chronisch verlaufende Typen, der eine ein Rezidiv einer $1^1/_2$ Jahre zurückliegenden primären Attacke, der andere aus einem akuten Anfall in zwei Monaten entstanden. Bei beiden bestehen nur sehr spärliche Erscheinungen einer Allgemeininfektion (ganz geringes Fieber etc.). Hämatologisch findet sich wiederum eine Isohypercytose, trotzdem reichlich Eiter bei der Operation, in dem einen Falle sogar in sehr grossen Mengen, entleert wurde. Eine Veränderung an dem neutrophilen Blutbilde ist überhaupt nicht mehr zu erkennen, selbst nicht mehr in dem geringen Grade wie bei Fall 60. Die Zahlen der Leukocyten 18100 und 19600 erfüllen aber die für Eiteranwesenheit aufgestellten Desiderate wiederum nicht. Bezüglich der Erklärung muss auf den Text verwiesen werden.

Damit sind aber die Mannigfaltigkeiten bei der Perityphlitis noch nicht erschöpft; wir haben einen chronischen Fall (63) mit grosser Eiterbildung zu verzeichnen ohne jegliche Leukocytose aber mit sehr schwer geschädigtem neutrophilen Blutbild, also mit Anisonormocytose und dann den Fall 64 mit der kolossalsten Eiterung; bei ihm finden wir 21600 Leukocyten und ein allerschwerst verändertes Blutbild, also eine Anisohypercytose. Auch hier kann auf die im Texte gegebenen Erklärungsversuche nicht mehr näher eingegangen werden.

Wenn wir die Ergebnisse übersehen, so müssen wir auf Grund unserer (mit Ausnahme der Fälle von Perityphlitis serosa) ausnahmslos durch die Operation bestätigten Diagnosen noch folgende Aufstellungen unserer obigen auf die P. serosa bezüglichen hinzufügen:

Die Leukocytenzählungen allein lehren, dass in den Fällen, wo Eiter sich bei der Operation vorfand, eine Vermehrung bis zu 20000 und darüber durchaus nicht immer vorhanden war, ganz speziell war dies fast nie in den chronischen Fällen der Fall; wo sich aber die Leukocytenzahl über die bezeichnete Höhe erhoben hatte, in chronischen wie in akuten Fällen, fand sich auch jedesmal Eiter und zwar in grösseren Mengen. Wir fanden in den Fällen, wo sich bei der Operation Eiter entleerte, sowohl Vermehrung der Leukocyten allein als Schädigung des neutrophilen Blutbildes allein, dann aber auch weiterhin beide in Kombination; nur ein Befund allein hat sich bei keinem einzigen Falle gefunden und das ist eben der Normale, sowohl bezüglich der Zahl als bezüglich des neutrophilen Blutbildes.

Wenn wir daher den direkten Schluss machen dürfen und müssen, dass nur bei einer Veränderung des Blutbefundes, sei es in bezug auf die Gesamtleukocytenzahl, sei es in bezug auf das neutrophile Blutbild, Eiteranwesenheit bei der Perityphlitis (die P. serosa ausgenommen) bestehen kann, so ist auch der indirekte Schluss gestattet, dass wir bei einer normalen Leukocytenzahl und einem normalen neutrophilen Blutbilde eine perityphlitische Eiteransammlung ausschliessen können und müssen.

Praktisch sehr wichtig wird diese letztere Schlussfolgerung sich besonders für die Fälle von Pseudo-Perityphlitis (hysterica) erweisen. Es ist mir vor 2 ½ Jahren der Fall vorgekommen, dass ich eine Hysterica, die einen Tumor aufwies, Schüttelfrost mit Zähneklappern darbot und danach 39,6° im After gemessen hatte, zur Operation brachte. Auch von hervorragend chirurgischer Seite wurde kein Zweifel erhoben und doch stellte sich bei der Operation ein glattes Bauchfell heraus. Ich glaube nicht, dass sich nunmehr bei unserer so sehr verfeinerten Blutdiagnostik solche Fehler wiederholen dürften, wenn schon zuzugeben ist, dass das Examen des neutrophilen Blutbildes sich in der Praxis wegen seiner Kompliziertheit kaum einbürgern dürfte. Aber die Fälle von Perityphlitis hysterica sind ja auch selten genug, um eine aussergewöhnliche diagnostische Untersuchung zu rechtfertigen.

XII. Tuberkulose.

Hier ist eine kürzere Fassung möglich.

a) Bei der Miliartuberkulose fanden wir in unseren drei durch die Obduktion bestätigten Fällen eine mehr oder weniger starke Verminderung der Gesamtleukocytenzahl und eine schwere Veränderung des neutrophilen Blutbildes, also eine Anisohypocytose.

b) In unseren subakuten durch die Sektion bestätigten Fällen, die unter hochgradigen Fieberbewegungen sich auf dem Wege des Bronchial-

baumes und der Lymphbahnen rapid ausbreiteten und in wenigen Monaten zum Exitus letalis führten, fanden wir gar keine oder nur eine mässige Leukocytengesamtzahlvermehrung, selbst trotz täglicher Expektoration eines massenhaften, eitrigen Sputums. Dagegen befindet sich das neutrophile Blutbild in einer bis zum Tode unaufhaltsam fortschreitenden progressiven Zersetzung.

Es ist also besonders der Zustand der Anisonormocytose, aber auch, und dies trifft besonders gegen das Ende des einen Falles zu, der der Anisohypercytose die Regel gewesen.

c) Die chronische Form der Lungentuberkulose ohne Fieberbewegung mit fast keinem Auswurf, relativ gutem Ernährungszustand (nur einseitige Spitzenveränderung in unseren Fällen), ging einher mit einer Leukocytenzahl, die sich scharf an der oberen Grenze des Normalen bewegte; das neutrophile Blutbild erwies sich als abgestuft geschädigt je nach dem Befunde auf der Lunge; in dem leichteren Falle stand es an der oberen Grenze des Normalen, in dem schwereren zeigte es schon etwas stärkere Verschiebung nach links. Wir notieren also eine Anysonormocytose für gewöhnlich.

d) Bei unseren durch die Sektion bestätigten ganz chronischen Fällen mit grossen Kavernen und massenhaftem Auswurf ohne besonderes Fieber, mit dagegen starker Abmagerung fanden wir eine mässige und stärkere Leukocytose und gleichzeitig eine bedeutende Schädigung des neutrophilen Blutbildes, also eine Anisohypercytose, die sich konstant auf ihrer Höhe erhielt.

XIII. Tetanus.

In dem einzigen Falle, den wir kurz vor Beendigung dieser Arbeit noch untersuchen konnten, fanden sich an den zwei Tagen der Erkrankung konstant dieselben Verhältnisse: eine geringe Leukocytose und dabei nicht die leiseste Veränderung am neutrophilen Blutbilde, also ein Zustand, den wir als Isohypercytose bezeichnen. Wir müssen diesen in höchstem Grade überraschenden Befund als ganz einzig in seiner Art bezeichnen. Wenn wir nun aber beim tödlichen Tetanus die neutrophilen weissen Blutkörperchen völlig unbeteiligt auffinden, ganz im Gegensatz zu dem Befunde bei allen bisher von uns untersuchten Infektionskrankheiten, so müssen wir eben auch den Schluss ziehen, dass der beim Starrkrampf stattfindende Intoxikationsprozess etwas ganz besonderes darstellen muss, insbesondere dass wir ihn z. B. mit dem bei Diphtherie statthabenden Vergiftungsprozesse (vergl. die entsprechenden Tabellen) in seiner Wirkung auf die neutrophilen Leukocyten nicht in Parallele setzen dürfen. Ob vielleicht die anderen Klassen von Leukocyten irgendwie in Betracht kommen, können wir in dieser Arbeit noch nicht sagen,

jedenfalls steht aber unser Befund in sehr zu berücksichtigender Harmonie mit einer Reihe von Ergebnissen, die man auf anderem Wege bezüglich der Tetanusintoxikation bereits gewonnen hat und die ebenfalls dieser Erkrankung eine ganz besondere Stellung einräumen. Vergleiche die Hauptausführung. Ehrlich[1]) sagt, dass das Tetanusgift schnell von allen anderen Organen vom Zentralnervensystem, und zwar wohl von den motorischen Ganglienzellen, festgebunden und ausserordentlich festgehalten wird; es wird mit Hilfe der Seitenkette das Tetanusgift an die Zelle sozusagen fest verankert und dadurch das lebende Protoplasma, so lange eben die Bindung währt, unter den andauernden physiologischen Einfluss des Tetanusgiftes gebracht.

Viele Autoren nehmen dementsprechend mit Ehrlich an, dass auch die Antitoxinbildung durch die Zellen des Zentralnervensystems stattfinde. Wir sehen aus unseren Untersuchungen, dass in der Tat die Leukocyten, die berufenen Schutzorgane des Körpers, abgesehen von einer geringen Vermehrung, sich hier völlig neutral verhalten; wir dürfen daher darin wohl auch einen Fingerzeig dafür erblicken, dass es eben mit dieser Ansicht der Autoren seine Richtigkeit haben wird. Offenbar fehlt den weissen Blutkörperchen jede Affinität für das Toxin des Tetanus und die Nervenzellen spielen hier augenscheinlich die Rolle, die wir bei den bis jetzt von uns untersuchten Infektionskrankheiten wenigstens grösstenteils den weissen Blutkörperchen haben zuweisen müssen.

Darum haben wir beim Tetanus auch ein so ganz eigenartiges Krankheitsbild.

Auf Grund dieser beim Tetanus aufgefundenen Verhältnisse kommen wir nun zum Schlusse noch von selbst zu einer Aufstellung, die wir wohl auch als für alle anderen Infektionskrankheiten geltend bezeichnen müssen. Wir dürften nämlich von jetzt ab die Leukocyten und speziell die neutrophilen kaum mehr als allein bei der Bildung der Schutzstoffe in Betracht kommend ansehen.

Wir können damit auch das uns im Laufe unserer Untersuchungen so oft aufgestossene zu der Schwere oder Leichtigkeit der Erkrankung in Widerspruch stehende Verhalten des neutrophilen Blutbildes viel besser erklären, wenn wir z. B. sagen, dass in den Fällen, die an sich klinisch ganz leicht verlaufen aber ein sehr schwer geschädigtes neutrophiles Blutbild aufweisen, eben die neutrophilen Leukocyten ganz im Besonderen die Zellen sind, die die Bildung dieser Schutzstoffe zu besorgen haben, während in den Fällen, die ein schweres Krankheitsbild und ein nur wenig oder gar nicht verändertes Blutbild aufweisen,

[1]) Die Wertbemessung des Diphtherieserums, Klinisches Jahrbuch 1898. Bd. VI. S. 218.

eben andere Zellgattungen des Körpers ganz oder teilweise diese Aufgabe auszuführen haben werden. Ob zu diesen die Lymphocyten, die Eosinophilen, die Mastzellen, die grossen manonukleären und Übergangszellen gehören und wie sie daran etwa beteiligt sind, werden wir hoffentlich an denselben Fällen unserer Arbeit noch späterhin zu untersuchen in der Lage sein.

Wir sind nun am Ende unseres Versuches, mit Hilfe der analytisch-morphologischen Blutuntersuchungsmethode einen tieferen Blick in das komplizierte Räderwerk unseres Organismus zu tun, angelangt.

Eine sehr grosse Menge von gänzlich neuen, zum Teil überraschenden Tatsachen ist uns dabei in den Schoss gefallen, eine grosse Reihe alter, bereits bekannter der Erklärung und damit unserem Verständnisse näher gerückt.

Wir dürfen darum wohl die berechtigte Hoffnung aussprechen, dass sich bei weiterer Ausdehnung unserer Methodik auch auf die abgesehen von den Infektionskrankheiten im menschlichen Körper tagtäglich noch zu beobachtenden anderen pathologischen Zustände sowie auf eine Reihe noch nicht berücksichtigter physiologischer Erscheinungen weitere Aufschlüsse gewinnen lassen werden, die über die in dem lebendigen Safte unseres Blutes alltäglich in schönster Harmonie und Zweckmässigkeit sich abspielenden Vorgänge ein noch helleres Licht zu verbreiten im stande sein werden.

Vielleicht sind wir selbst bald in der Lage, nach diesen Richtungen unsere Untersuchungen bei Infektionskrankheiten in der im Laufe unserer Ausführungen öfters spezieller angedeuteten Weise zu komplettieren.

Herrn Geheimrat Prof. Dr. von Leube, meinem hochverehrten Chef und Lehrer, der meinen Untersuchungen stets das lebhafteste und wohlwollendste Interesse entgegenzubringen die Güte hatte, sowie Herrn geheimen Medizinalrat Professor Dr. Schönborn erlaube ich mir für die Überlassung des geeigneten juliusspitälischen Krankenmateriales meinen tiefgefühlten Dank zum Ausdruck zu bringen. Für die Durchsicht der Sektionsprotokolle bin ich Herrn Professor Dr. Borst zum Dank verpflichtet.

Geziemender Dank gebührt auch meinen Herren Kollegen am Juliusspitale, insbesondere auch denen der chirurgischen Klinik, für die grosse Freundlichkeit, mit der sie mir bei der Auswahl der Fälle zur Seite standen.